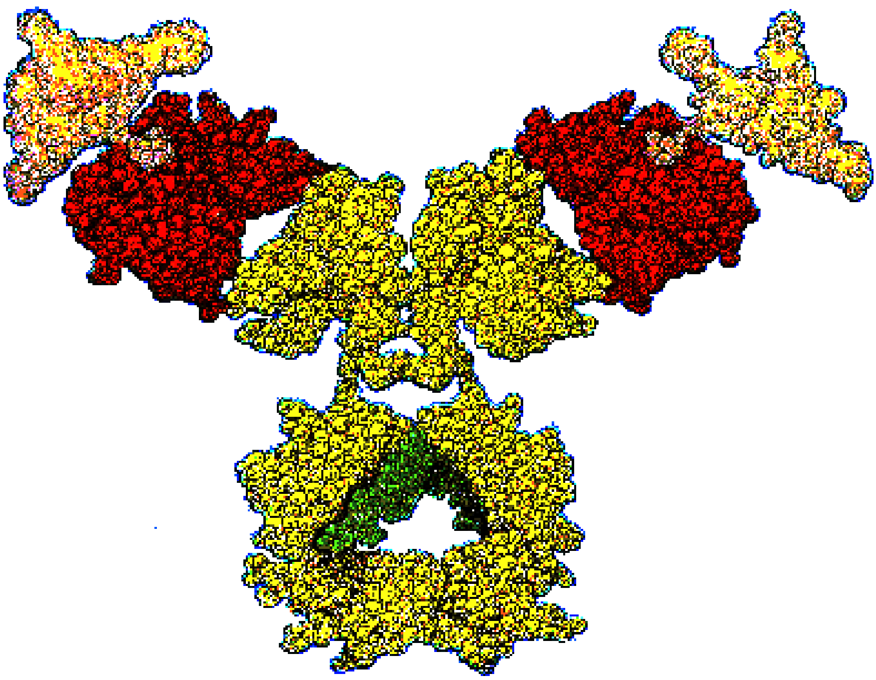
منشورات جامعة حلب
كلية العلوم

أساسيات علم المناعة



الدكتور
غسان العبد الرحمن
استاذ مساعد في قسم علم الحياة الحيوانية

الدكتورة
صباح بلاج
مدرسة في قسم علم الحياة الحيوانية

مديرية الكتب والمطبوعات الجامعية
1426 هـ - 2005 م

أساسيات علم المناعة

منشورات جامعة حلب
كلية العلوم

أساسيات

علم المناعة

الدكتور
غسان العبد الرحمن
استاذ مساعد في قسم علم الحياة الحيوانية

الدكتورة
صباح بلاج
مدرسة في قسم علم الحياة الحيوانية

لطلاب السنة الرابعة
أحياء دقيقة وكيمياء حيوية

مديرية الكتب والمطبوعات الجامعية
1426 هـ – 2005 م

المحتوى

الموضـــــــــــوع	رقم الصفحة

الفصل الثالث

الموضـــــــوع رقم الصفحة

الفصل الرابع

الفصل الخامس

الموضـــــــــــوع	رقم الصفحة
1 - المستضدات غير المرتبطة بالتائيات	61
2 - المستضدات المرتبطة بالتائيات	62
هـ - حاملات النواشب Hapte-carrier conjugates	62
و - المستضدات الفائقة Superantigens	63
ز - أنواع المستضدات	64
1 - مستضدات نوعية specific Antigen	64
2 - مستضدات فورسمان Forssman Antigen	64
3 - مستضدات مثلية Iso-Antigen	64
حـ - أهمية المستضدات	64
ط - الصفات العامة للمستضدات	65
ثانياً - الأضداد Antibodies	65
آ - أنواع الأضداد	65
ب - البنية الكيميائية للأضداد	66
1 - السلاسل الخفيفة	66
2- السلاسل الثقيلة	67
3 - تقسيم السلاسل إلى مناطق حيوية Biologic domains	68
جـ - أصناف الغلوبولينات المناعية	70
1 - الغلوبولين المناعي IgG	70
2 - الغلوبولين المناعي IgM	72
3 - الغلوبولين المناعي IgA	74
4 - الغلوبولين المناعي IgD	75
5 - الغلوبولين المناعي IgE	75
د - الأنماط الإسوية والأليلية والذاتية	78
1 - الأنماط الإسوية أو المثلية Isotypes	78
2 - الأنماط الأليلية Allotypes	79

الموضـــــــــــــــوع	رقم الصفحة

الفصل السابع

الفصل الثامن

الموضـــــــــــــوع	رقم الصفحة

الفصل التاسع

الموضـــــــــــوع رقم الصفحة

الفصل الثامن

الموضـــــــــــوع رقم الصفحة

الباب الثاني

أمراض الجهاز المناعي خطأ! الإشارة المرجعية غير معرّفة.

الفصل الأول

الفصل الثاني

الموضـــــــــــوع	رقم الصفحة
آ – بعض الملامح والمميزات العامة للمناعة الذاتية	191
ب – آليات أمراض المناعة الذاتية	192
جـ – أسباب المناعة الذاتية	192
د – أنواع أمراض المناعة الذاتية	194
1 – المناعة الذاتية التي تصيب عضواً خاصاً Organ specific	194
2 – المناعة الذاتية غير المحددة في عضو Non organ specific	194
3 – أمراض مناعة ذاتية أخرى	195

الفصل الثالث

الموضـــــــــــــوع رقم الصفحة

الفصل الرابع

الفصل الثامن

الموضـــــــــــوع رقم الصفحة

الباب الثالث

تطبيقات علم المناعة

الفصل الأول

الموضـــــــــــوع   رقم الصفحة

الفصل الثامن

الموضـــــــــــــــــوع	رقم الصفحة

الموضـــــــــــــــوع	رقم الصفحة

المقدمة

يتعرض الإنسان خلال حياته للآلاف بل الملايين من الكائنات الحية الغريبة والمواد الكيميائية المختلفة وأنواع السموم التي تحاول الفتك بجسمه.

لقد منح الله عزّ وجلّ الإنسان جهازاً دفاعياً قوياً يمتلك قدرة لافتة للأنظار على تميز المفيد من الضار والتصدي لكل محاولة للإعتداء على الجسم سواء من الخارج أو من الداخل، ألا وهو الجهاز المناعي.

تتجلى القدرات الفريدة للجهاز المناعي في تحديد هوية كل زائر للجسم، والتمييز بين الصديق والعدو، وإنتاج آليات تقاوم هؤلاء الغرباء الدخلاء المضرين، ليس ذلك فحسب وإنما يمتلك ذاكرة طويلة الأمد، فيستطيع تذكر غريب تعرف عليه منذ سنوات عديدة.

يعتبر علم المناعة من أكثر العلوم الحديثة سرعة بالتطور، وقد أضفت الاكتشافات العلمية الكثيرة فيما يتعلق بخفايا الجهاز المناعي وملكاته سحراً خاصاً للمشتغلين به، فمن يعمل به لفترة من الزمن، يجد نفسه قد أدمن على التعمق به والاطلاع على كل جديد يطرأ عليه وما أكثره!

فتسخير إمكانيات الجهاز المناعي في التشخيص وحده قد أحدث فرعاً من العلوم خاص دعي بعلم الأمصال Serology والذي يعنى بتفسير نتائج الاختبارات المناعية المتعددة وزجها في خدمة الطبيب الممارس للمساعدة في إنقاذ الجسم البشري من براثن المرض.

لا بد في البداية من التعرض لأساسيات علم المناعة وقد استعرنا هذا المصطلح وجعلناه عنواناً لهذا الكتاب، فلا يمكن فهم أي قضية من القضايا التطبيقية في علم المناعة دون الإلمام بالأساسيات، لهذا كله أفردنا باباً كاملاً مؤلفاً من تسعة فصول للتعريف بأساسيات علم المناعة.

فقد عرضنا مكونات الجهاز المناعي وأنواع المناعة التي ينتجها وآلية عمل كلٍ منها، كما عرضنا وسائل وإشارات التعارف التي يستخدمها الجهاز المناعي بدقة متناهية لا سبيل للخطأ فيها، وكيفية استدعاء مكونات أخرى من الجهاز المناعي لتعزيز خطوط الدفاع أو لشن هجوم كاسح على العدو الكامن وراء ستار أو المختبأ ضمن الخلايا.

أما الباب الثاني والذي يضم خمسة فصول فقد خصص لتسليط الضوء على أمراض الجهاز المناعي والخلل الذي يصيب آليات المناعة فتصبح ضارة بدلاً من أن تنفع. فقد بينا أمراض فرط الحساسية وحددنا آلياتها وسبل التخلص منها، وتعرضنا لأمراض المناعة

الذاتية والتي يفقد الجهاز المناعي بها أليات التعرف على الغريب فيحارب الجسم الذي يحمله بدلاً من الغرباء.

في الفصل الثالث من الباب الثاني بيّنا دور المناعة المهم في عمليات نقل الأعضاء ثم خصصنا الفصلين الرابع والخامس للحديث عن العوز المناعي والخلل الذي يصيب الجهاز المناعي جراء فقدان أحد مكوناته، أو تخريبه من قبل الفيروسات وخاصة الإيدز.

أخيراً أفردنا ثلاثة فصول ضمن الباب الثالث للحديث عن أهم تطبيقات علم المناعة، واستخدام الجهاز المناعي في الوقاية والعلاج والتشخيص من خلال عرض اللقاحات التي تكسب الأطفال حماية تقيهم شر الأمراض الفتاكة وأهم الاختبارات المناعية المطبقة في تشخيص الامراض المختلفة، وعلاقة المناعة بالأورام.

لقد حاولنا الإختصار قدر الإمكان، لكن من يكتب في المناعة يحتاج إلى مجلدات، ولا نبوح بسر إذا قلنا بأن الهوامش والشروح التي كتبت حول مواضيع الكتاب تفوقه بأكثر من مرة، ونكون شاكرين لكل من يدلنا على أماكن الهفو والعيوب، لأن من يقرأ اليوم ماكتبه بالأمس يتمنى أن يدخل عليه تعديلات متعددة وهذه هي من صفات النفس الإنسانية التي لا تصل إلى الكمال مطلقاً فالكمال لله وحده.

حلب – آذار 2005

المؤلفان

د. غسان العبد الرحمن د. صباح بلاج

الباب الأول

أساسيات علم المناعة

لقد وهب الله عزّ وجلّ الإنسان جهازاً غاية في التعقيد، يعمل بنظامٍ شديد الدقة، وبتناغم فريد، يناط به وظيفة الدفاع عن الجسم ضد كل ما يؤذيه من غرباء وسموم، ليس ذلك فقط بل ويستطيع أن يتذكر كل غريب مرّ به على مدى عقود من الزمن ألا وهو الجهاز المناعي العجيب.

ويشتمل الباب الأول على دراسة النقاط التالية :

- ☑ **الجهاز المناعي .**
- ☑ **نوعا المناعة الخلطية والمناعة المتواسطة بالخلايا .**
- ☑ **الخلايا المشاركة في المناعة .**
- ☑ **آليات التعرّف في الجهاز المناعي .**
- ☑ **تنظيم المناعة وآليات التنظيم .**
- ☑ **المتممة وآلية عملها .**
- ☑ **الاستجابة المناعية .**

الفصل الأول

مقدمة في علم المناعة

أولاً – تعريف علم المناعة Immunology

اشتق تعبير علم المناعة Immunology (أو المناعيات) أصلاً من الكلمة اللاتينية Immunitas ومنها Immunis وتعني معفى من الواجبات العامة أو محصناً ضد الواجبات العامة وهي بالأصل من السابقة -Im وتعني لا، ومن mauns وتعني عمل المواطن أو وظيفته، وتشبه الكلمة mauns يداً أو عملاً يدوياً.

وبذلك فالمناعة تعني تحصين الجسم ضد الكائنات الحية أو الجزيئات الممرضة التي تغزو الجسم.

وعلم المناعة هو العلم الذي يعنى بدراسة الآلية الدفاعية التي يتميز بها الجسم ضد غزوه من قبل الكائنات الحية أو الجزيئات الممرضة.

آ – لمحة تاريخية لتطور علم المناعة

- تعرض الإنسان منذ القديم للأمراض، وكان الاعتقاد آنذاك بأن الكائنات الحية تنتج من مواد غير حية (نظرية التوالد الذاتي : خلايا حية تنشأ من خلايا غير حية).
- بعد ذلك بدأ القول بأن الخلايا الحية تنشأ من خلايا حية سابقة (تجربة **باستور** المشهورة).
- اكتشف **العرب** عام 1715م التطعيم واستخدموه في الوقاية من مرض الجدري.
- أيدت السيدة **مونتاكو** MONTAGU عام 1717م العرب في طريقة التطعيم ضد الجدري ونقلتها لأوروبا.

- أثبت العالم أدورد **جينر** JENNER Edward عام 1798 أن التحصين ضد جدري البقر يؤدي إلى الحماية والوقاية من الإصابة بهذا المرض عند الإنسان ولذلك استخدم بثور جدري البقر في تلقيح الإنسان ضد الجدري.
- اهتم العالم لويس **باستور** PASTEUR Lowis عام 1856 بعلم الأحياء الدقيقة واكتشف أن التخمر عملية إحيائية يرتبط حدوثها بنمو الكائنات الحية الدقيقة ونشاطها، ونجح في زراعة هذه الكائنات الحية الدقيقة، كما استطاع إحداث عملية التخمر صناعياً وبين دور الجراثيم فيها، واكتشف عملية البسترة، وله نظرية في تكّون المرض سميت باسمه تشمل النقاط التالية :
  - الكائنات الحية الدقيقة هي سبب في حدوث الأمراض وظهورها.
  - يقلل التمنيع أو التحصين ضد الأمراض من فعالية المرض وشدته، واهتم باستور بمتابعة الطرق الفعالة والجيدة للتمنيع حيث وجد أن عصيات مرض كوليرا الدجاج Cholera Chicken المضّعفة لا تكون قادرة على إحداث المرض مع كونها حية ونشيطة.
  - كما استخدم جراثيم الجمرة الخبيثة Anthrax مخففة الفوعة في التلقيح عام 1881،
  - وطور لقاحاً لمرض الكلب Rabies عام 1885.
  - أطلق اصطلاح التلقيح (التطعيم) Vaccination وهو حقن الجراثيم المضّعفة ضد مرض ما في الجسم ليكتسب هذا الجسم مناعة مستقبلية ضده.
  - استنتج من أبحاثه وتجاربه أنه يمكن إحداث حماية في الجسم ضد مرض ما إما بوساطة تعرضه إلى مسببات ذلك المرض أو بوساطة حقنه بمسببات المرض المضّعفة غير القادرة على إحداث المرض.
- وضع روبرت **كوخ** KOCH Robert عام 1877 نظريته " أن الكائنات الحية الدقيقة هي التي تسبب المرض، وأن هذه الكائنات المسببة للمرض يمكن زرعها

وعزلها من المرضى " وقد نجح في تحضير مزارع نقية من الجراثيم وفصلها عن الكائنات الحية الدقيقة الأخرى، كالجراثيم المسببة لمرض الجمرة الخبيثة ومرض السل.

- اكتشف العالم إلي **متشنكوف** METCHNIKOFF Elie عام 1885 عملية البلعمة أو الالتهام Phagosytosis وشرح الدور الذي تقوم به الخلايا البلعمية وبشكل خاص وحيدة النوى Monosyte في تنظيف أماكن تفاعل الأضداد ضد الجراثيم وتحطيمها.
- وجد العالم جورج **نتال** NUTTAL George عام 1888 أن الدم منزوع الليفين Febrine يقتل الجراثيم وبنفس الوقت تحدث عملية البلعمة، وأثبت أن الجراثيم المقتولة تزال بوساطة عملية البلعمة.
- اكتشف **بورديت** BORDIT عام 1889 أن حلَّ الخلايا يتطلب عاملاً موجوداً في المصل ويتخرب بالحرارة وهو ما يعرف الآن بجملة المتممة.
- شرح العالم إميل **بهرنغ** BEHRING Emil (عام 1890م) طريقة العلاج بوساطة الأضداد المتكونة نتيجة سموم الجراثيم، ودرس قدرة الدم على نقل أنواع مختلفة من الجراثيم.
- وضع العالم باول **إيرليخ** EHRLICH Paul عام 1897 نظرية وجود الأضداد Antibodies المتكونة كرد فعل مناعي ضد الأجسام الغريبة أو المستضدات Antigens وسمّى المتمم complement.
- اكتشف كارل **لاندشتاينر** LANDSTEINER Karl عام 1900 الزمر الدموية البشرية A و B و O واستخدم التفاعل بين المستضد والضد لتقسيم الفصائل الدموية حسب اختلاف المستضد الموجود على سطح كريات الدم الحمراء.
- عرَّف **ريشيت وبورتير** PORTIER & RICHET عام 1902 تفاعل التأق (التحسس).

- أيد العالمان **رايت ودوغلاس** DOUGLASS & WRIGHT عام 1903 نظريتي المناعة الخلطية والمناعة الخلوية واكتشفا أن مواد المصل تعمل على مساعدة عملية البلعمة للجراثيم.
- لاحظ العالم **رامون** RAMON عام 1923 أن السموم أو الذيفانات Toxins يمكن تحويلها إلى الذوفانات Toxoids وأن الذوفانات تحتفظ بخواصها الأساسية التي تكون المستضدات.
- اهتم العالم **إساكس** ISSACS بالإنترفيرون Interferon وهو مركب كيميائي حيوي فعال ضد الفيروسات.
- حضر **ميلشتاين وكوهلير** MILSTEIN & KOHLER في أواسط السبعينيات الأضداد وحيدة النسيلة.
- اكتشف دافيد **بالتيمور** David BALTIMORE عام 1990 المورثة DAG-1 & DAG2 وهي المورثة المنشطة للتأشيب Recombination activating gene.
- نتيجة لتطور علم المناعة (وخاصة في مجال اللقاحات وتحضيرات التمنيع) أدى ذلك لظهور علم الأمصال الذي ساهم في تطور الاختبارات والتفاعلات المناعية.
- التلازن (التراص) الجرثومي هو من أولى التفاعلات المناعية التي وّصفت، وقد وصفاه العالمان **جربر ودرهام** DURHAM & GRUBER عام 1896 حيث أشارا إلى أن جراثيم مرض الكوليرا تتجمع أو تتلازن إذا ما أضيف إليها أضداد من شخص مصاب بها وبنفس الطريقة تتلازن جرثومة الحمى التيفية.
- نشر العالم **فيدال** WIDAL عام 1896 بحثاً في تشخيص مرض الحمى التيفية حيث عمل اختباراً لتشخيص هذا المرض سمّي باسمه "اختبار فيدال WIDAL test".
- بعد ذلك استخدم مفهوم التلازن أو التراص الدموي Haemagglutination في تصنيف الزمر الدموية.

- التفاعل المناعي الثاني الذي وصف هو الاختبار الترسيبي Precipitation الذي اكتشفه العالم **كراوس** KRAWS عام 1897 حيث وجد أن الرشاحة الناتجة عن مزرعة نقية للجراثيم ترسبت إذا ما أضيف إليها الضد النوعي في المصل وقد وضّح التفاعلات المصلية النوعية بين الطاعون والتيفوئيد والكوليرا.
- أثبت العلماء **أوشرلوني** OUCHERLONY وإلك ELEK وأودن AUDIN خلال الأعوام 1946-1948م، أنه يمكن أن يتم الترسيب المصلي في الهلامة أو الجل وأن اختبارات الترسيب تتم بوساطة الانتشار المناعي.
- طور العالمان **جربر وويليامز** GURBER & WILLIAMS عام 1953 تقنية الرحلان الكهربائي Electrophoresis.
- اكتشف العالم **فنبيرج** FENBERG عام 1957 الانتشار الشعاعي أو الانتشار المناعي الكمي.
- نشر العالم **بوردت** BORDET عام 1961 بحثاً عن مادة الالكسين Alexin الموجودة في المصل الطبيعي لدم الإنسان والتي تتأثر بالحرارة ولها خاصية قتل البكتيريا بوجود الضد. كما توصل إلى أن كمية المتمم لا تزداد في حالة التمنيع، ودرس سير عملية التفاعلات المصلية.
- وضع العالم **فسرمان** WASSERMAN اختباراً باسمه "اختبار فسرمان WASSERMAN test" وهو اختبار لمرض السفلس (الزهري) الذي يعتمد على تثبيت المتممة.
- طور العالم **كومبس** COOMBS عام 1942 بحث الضد المتألق Flouresent Antibody واستخدمه لتحديد موقع المستضد في النسيج المحضر باستخدام مجهر الأشعة المفلورة. كما وصف اختبار سمي باسمه "اختبار كومبس COOMBS test".
- في الوقت الحالي يمكن استخدام جهاز تتبع العناصر المشعة Radioactive tracer لمعرفة موقع المستضدات والأضداد.

ثانياً – أهمية علم المناعة

يعتبر علم المناعة من أحدث العلوم الطبية الأساسية وأسرعها تطوراً على الإطلاق، كما أن التداخل المتعاظم لعلم المناعة في معظم أو جميع النظم والاختصاصات الطبية رفع من أهمية هذا العلم وجعل معرفته ضرورية للجميع.

ويعتبر علم المناعة فرعاً هاماً من فروع العلوم المخبرية التي لها دور هام في تشخيص كثير من الأمراض. فمنذ مطلع القرن العشرين بدأ تطور العلوم البيولوجية والتقانات المستخدمة بها وتوجه الباحثون نحو إجراء التجارب المناعية لفهم الاستجابة المناعية والتعرف على نوعية الأضداد.

فبمساعدة الأضداد بشكل عام والأضداد وحيدة النسيلة بشكل خاص أمكن تشخيص الكثير من الأمراض والوقاية منها ومعالجتها بشكل ناجع وخاصة الأمراض الخمجية المسبب الأساسي للوفيات في العالم ولا سيما في بلدان العالم النامي، ومع أن السيطرة على هذه الأمراض معقدة جداً، إلا أن قدرة الجهاز المناعي على التعامل مع الخمج هي قدرة لافتة للنظر، لا سيما حينما تدعمها تقانة اللقاحات الحديثة، ويكمن سر اللقاحات في الذاكرة الاستثنائية للجهاز المناعي فهذا الجهاز لا يستطيع تعرف الدخيل وتخريبه فحسب وإنما يستطيع أن يتذكره لعقود من الزمن ولذلك فإن الجسم يستجيب بإنتاجه أضداداً وخلايا تائية تتمكن في نهاية الأمر من التخلص من أي دخيل للجسم.

ولقد استخدمت أنواع مختلفة من اللقاحات (جراثيم أو فيروسات أو طفيليات حية أو ميتة أو مضعفة . . .) إلا أن استخدام التقنيات الجزيئية في تصنيع اللقاح زادت من نوعية اللقاح وفعاليته وخاصة عند استخدام مجموعة من البروتينات (الأضداد) أو بروتين محدد (الأضداد وحيدة النسيلة) موجه نحو الجزء الفعال من الجسم الغريب (الدخيل) فيحيده مما يساعد على درء المرض.

ثالثاً – المناعة علم قائم بذاته

هناك عدة عوامل ساعدت على اعتبار علم المناعة علماً قائماً بذاته وهي :

- سبّب استخدام الأطباء للأدوية بهدف القضاء على الأمراض ظهور أمراض جديدة، وذلك بسبب التفاعلات المناعية التي يقوم بها الجسم مع هذه الأدوية أي أصبح للدواء بالإضافة للدور الدفاعي أخطار جسيمة على الجسم مثل فرط الحساسية للبنسلين.
- عمليات نقل الدم التي استعملت في حالة فقدان الدم، بعد معرفة التفاعلات المناعية داخل الدم.
- الدراسات الحديثة التي تساعد الجراح على نقل نسيج غريب عن الجسم مثل الكلية والجلد إلى جسم آخر في حالات المرض والتلف لهذه الأجزاء.
- ظهور علم المناعة ضد السرطان Cancer Immunology الذي يدرس التفاعلات المناعية ضد الأورام وهي مكونات غريبة نشأت من خلال الجسم نفسه.
- ظهور الأمراض المناعية الذاتية.

الفصل الثاني

المناعة
Immunity

المناعة هي القوة التي يكتسبها الجسم ليقاوم الأخماج ويتغلب عليها، أي وسائل دفاع الجسم البشري ضد غزو الجراثيم التي تسبب المرض. ويمكن تعريفها بأنها مقدرة الجسم على مقاومة الأحياء الدقيقة والذيفانات وبعض المركبات الغريبة عن الجسم، التي يمكن أن تضره وتؤذيه، كما يمكن تعريف المناعة بشكل أكثر شمولاً على أنها مختلف الطرائق التي يتجاوب بها الجسم تجاه المركبات والعناصر الغريبة وفي بعض الأحيان مكونات الجسم نفسه، التي تكون بتماس مباشر مع الأنسجة، في محاولة من الجسم للتخلص من هذه المركبات والعناصر وإبطال تأثيرها الضار.

فالجسم السليم مزود بجميع النظم الدفاعية التي تقيه شر كل العوامل الخارجية والداخلية الضارة به، وهي كثيرة ومتنوعة تماماً ككثرة أنواع الوافدات الضارة بالجسم. ويكتسب الإنسان المناعة طبيعياً بالتعرض المتكرر للجراثيم. يكتسب الأطفال قبل الولادة المناعة من أمهاتهم عبر انتقال الأضداد من الأم إلى الجنين عبرالمشيمة فتوفر هذه المناعة المورّثة حماية مؤقتة للمولود.

يشكل الجسم نفسه مناعة فاعلة خلال صراعه مع الجراثيم المهاجمة، وتتكون من رد فعل أضداد تدوم عادة مدة من الوقت أطول من حالة المناعة المنفعلة (الأضداد الجاهزة المنقولة). وقد تعلم الإنسان أن يقلد غزو الجراثيم بحقن الجسم بلقاح من هذه الجراثيم بعد أن يبطل مفعولها أو يخففه أو بمنتجات جرثومية خاضعة لحالات مضبوطة ومصنعة بشكل لقاح. وهنا يتجاوب جسم الإنسان مع هذا اللقاح وينتج أضداداً تكسبه مناعة فعالة تقيه

شر الغزوات اللاحقة من قبل الجراثيم المشابهة لها أو القريبة منها، وبناءً على ذلك فإن الهدف من اللقاحات (التطعيم) هو بناء مناعة (أي تكوين أضداد) ضد الأمراض المعدية.

أولاً – جهاز المناعة

يتألف **جهاز المناعة** (الشكل رقم 1) من :

أ – الأعضاء

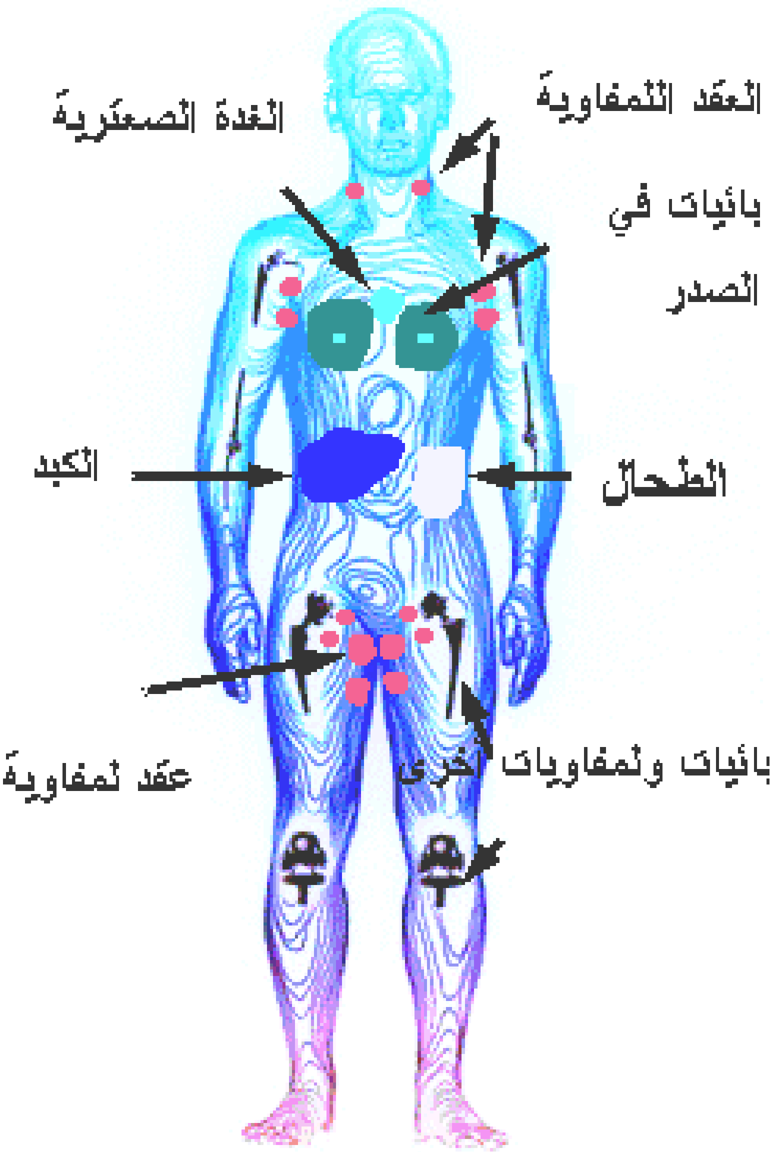
- **أعضاء مركزية** : نخاع العظام (نقي العظام) وغدة التيموس.
- **أعضاء خارجية أو محيطية** : العقد اللمفاوية والطحال ولويحات باير Palche of Peyer.

ب – المواد الذائبة

- **الأضداد Antibodies.**
- **جملة المتممة Complement.**
- **الليمفوكينات Lymphokins.**

جـ – الخلايا

- **الخلايا البلعمية الكبيرة.**
- **الخلايا البيضاء اللمفاوية.**
- **الخلايا البيضاء المعتدلة.**
- **الخلايا البيضاء الحامضية.**
- **الخلايا البيضاء الأساسية.**



الشكل رقم (1) : أعضاء الجهاز المناعي عند الإنسان .

ثانياً – أنواع المناعة

تنقسم **المناعة** في جسم الإنسان إلى **قسمين** :

آ- المناعة الطبيعية Innate immunity

وتدعى أيضاً **بالمناعة الخلقية، الغريزية، اللانوعية Non specific immunity**، ويمكن تقسيمها إلى :

- **المناعة الوراثية** : تتضمن المناعة على مستوى الجنس والنوع وحتى السلالة.
- **المناعة الخلطية** : تعتمد على الخلايا والأضداد الطبيعية.

ب - المناعة المكتسبة Acquired immunity

وتدعى أيضاً **بالمناعة النوعية Specific immunity**، ويمكن تقسيمها إلى :

- **المناعة المكتسبة طبيعياً** : وتقسم إلى مناعة فاعلة Active ومناعة منفعلة Passive.
- **المناعة المكتسبة اصطناعياً** : وتقسم إلى مناعة فاعلة Active ومناعة منفعلة Passive (انظر لاحقاً).

الفصل الثالث

المناعة الطبيعية
Innate immunity

المناعة الطبيعية هي المناعة التي يمتلكها الإنسان قبل ولادته ويرثها من أبويه ولذلك تسمى بالمناعة الخلقية أو المتأصلة أو الغريزية، وهي مناعة عامة لا تختص بنوع معين من الكائنات الحية المرضة ولذلك تسمى بالمناعة غير النوعية Non specific immunity وإنما تحمي الجسم ضد غزو كل الكائنات والمواد الغريبة عنه بشكل عام دون تخصص على عكس النوع الثاني من المناعة المتخصص لأنواع معينة من الجراثيم (مناعة نوعية) وهي المناعة المكتسبة (الجدول رقم 1).

الجدول رقم (1) : الفرق بين المناعة الطبيعية والمكتسبة.

المناعة الطبيعية (غير النوعية)	المناعة المكتسبة (النوعية)
استجابتها غير متعلقة بالمستضدات	استجابتها متعلقة بالمستضدات
استجابتها سريعة	هناك زمن طويل بين الهجوم والرد المناعي
غير نوعية وتهاجم كافة المستضدات	نوعية لكل مستضد على حدة
لا تتميز بإنتاج ذاكرة	تنتج ذاكرة شبه دائمة

أولاً – العوامل المؤثرة في المناعة الطبيعية (غير النوعية)

هناك عدة عوامل تؤثر في المناعة غير النوعية وهي : التأثير الوراثي؛ والعمر؛ والغدد الصم والتأثير الهرموني؛ والتأثير الغذائي؛ وهناك أيضاً عوامل أخرى.

آ – التأثير الوراثي

- ويطلق عليه اسم **المناعة الوراثية** لأنها تتعلق بأشياء موروثة تنتقل من الآباء إلى الأبناء ومن الملاحظ أنها مختلفة باختلاف الأجناس المختلفة وحتى بين أفراد النوع الواحد فمثلاً :
  - أغنام الجزائر أكثر مقاومة لمرض الجمرة الخبيثة (Anthrax) من أغنام أوروبا.
  - الجرذان أكثر مقاومة لمرض الدفتريا من الإنسان القابل للإصابة به.
  - مرض سل الطيور يصيب الطيور ولا يصيب الإنسان.
  - مرض سل الكلاب يصيب الكلاب ولا يصيب الإنسان.
  - مرض طاعون البقر يصيب الأبقار ولا يصيب الإنسان.

ب – العمر

وجد أن قابلية الإنسان أو الحيوانات للإصابة بالعوامل الممرضة تتأثر بالعمر.

فقد لوحظ أن بعض أنواع الجراثيم تتواجد في عائلها أو مضيفها في جميع الأعمار ولكن بعض الأنواع الجرثومية تتواجد في عائلها لفترة محددة من العمر. ولكن القاعدة العامة هي :

إن معظم الجراثيم الممرضة تكون أشد وطأة وقدرة على الإصابة في فترتي الطفولة المبكرة والشيخوخة المتأخرة منها على الإصابة في عمر الشباب والنضج. والسبب في ذلك هو :

ففي فترة الطفولة المبكرة (الجنين أو الطفل حديث الولادة) لا يكون فيها الجهاز المناعي متطوراً وبالتالي تكون الإصابة حادة ومؤثرة، كما أن الجهاز المناعي في فترة الشيخوخة المتأخرة لا يقوم بوظيفته بشكل طبيعي مما يؤدي إلى حدوث أضرار ومضاعفات في هاتين الفترتين أكثر بكثير من فترة الشباب والنضج الوظيفي لأجهزة الجسم المختلفة، وهذه بعض الأمثلة على تأثير العمر في المناعة :

- إذا أصيب الجنين في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل بمرض الحصبة الألمانية فإنه يسبب له أضراراً وأعراضاً مشوهة ومستديمة مثل مرض الساد العيني أو الصمم أو آفة في القلب.
- مرض التوكسوبلاسما Toxoplasmosis الذي يسببه الطفيلي توكسوبلاسما غوندي Toxoplasma gondi الذي يمكن أن يحدث إصابة في أي عمر، ولكنه يحدث أضراراً أكبر عندما تكون الإصابة به في الطور الجنيني مما يؤدي إلى الإجهاض.
- بعض أمراض الشيخوخة مثل تضخم غدة البروستات وقصور القلب وقصور الكلى . . . وفي هذه الأمراض تكون قابلية الإصابة أكبر عند الشيوخ منها عند الشباب.

جـ- الغدد الصم والتأثير الهرموني

وجد أن للهرمونات تأثيراً في مقاومة الجسم للأمراض وهذا يؤدي إلى تأثر المناعة في فترات العمر المختلفة فمثلاً :

- في حالة الإصابة بمرض السكري تزداد حالة الإصابة بأمراض الجلد المختلفة مثل حب الشباب وسل الجلد والتهاب المسالك البولية.
- في حالة الإصابة بمرض نقص هرمونات الغدة الدرقية يصبح الشخص أكثر عرضةً للإصابة بالأمراض.
- تقلل الجرعات الكبيرة من هرمونات الغدة الكظرية المسماة بهرمونات قشرة الغدة الكظرية (الكورتيزون)، من الاستجابة ضد الالتهابات بحيث توسع من نفاذية

الأوعية الدموية الصغيرة وبذلك تقلل من عملية نضج السائل الدموي والخلايا البالعة مما يعني أن للجرعة الكبيرة من هذه الهرمونات تأثيرات مضادة للالتهابات. كذلك لهذه الهرمونات تأثير فيزيائي مثبط لعملية البلعمة حيث يعيق الهرمون إطلاق الإنزيمات الموجودة في الجسيمات الحالة (الليزوزمات Lysosome) إلا أن لها تأثيراً جيداً في الوقت نفسه في حالة السموم لأنها تحافظ على ثبات غشاء الجسيمات الحالة لليزوزوم التي تحاول هذه السموم تمزيقها وبالتالي القضاء على الخلايا البلعمية.

د - التأثير الغذائي

تدخل العناصر الغذائية في تركيب الخلايا وبشكل خاص الأضداد Antibodies ذات الطبيعة البروتينية وهكذا إذا كان الإنسان يعاني من سوء تغذية ناتج عن نقص البروتين فإن ذلك سيؤثر وبشكل مباشر في تركيب الأضداد وتركيزها، وهذا يؤدي إلى نقص المناعة في الجسم وبالتالي إلى عدم القدرة على مقاومة الأمراض.

وفي بعض الأحيان تؤثر العوامل البيئية والأدوية في المناعة غير النوعية.

وهناك بعض العوامل التي تنشط المناعة غير النوعية مثل ارتفاع درجة الحرارة والتمارين الرياضية وبعض الأدوية.

ثانياً – آليات المناعة غير النوعية

لقد وهبنا الله عز وجل وسائل للدفاع ضد الأمراض منذ الولادة، أي وسائل دفاع طبيعية أو غير مكتسبة، وتشمل هذه الوسائل ما يلي :

- **الجلد والأغشية المخاطية.**
- **الأحماض والخمائر.**
- **النبيت الجرثومي الطبيعي Normal Flora.**
- **البلعمة (الالتهام) Phagocytosis.**
- **استخدام جهاز المتممة Compliment system.**

- آليات الالتهاب.
- مكونات المصل المساعدة في المناعة غير النوعية.

آ - الجلد والأغشية المخاطية

يلعب الجلد والأغشية المخاطية دور الحواجز الميكانيكية بالرغم من أنها على تماس دائم مع الجراثيم والطفيليات الموجودة في البيئة التي نعيش فيها، فإنها تشكل حاجزا يعترض دخول العوامل المسببة للأمراض، طالما أنها سليمة، كما أن الفوهات الطبيعية كالأنف والفم والأذن والعين طرق يمكن أن تسلكها الجراثيم للدخول إلى أجسامنا، لولا وجود الأغشية المخاطية والأهداب التي تغطيها والتي تقف حائلا أمامها.

ب - الأحماض والخمائر

الأحماض الدهنية التي يفرزها الجلد (حامض اللاكتيك Lactic acid الموجود في العرق والإفرازات الدهنية) والعصارة المعدية (لها تأثير حامضي بالإضافة إلى احتوائها على الإنزيمات)، ومحتويات الأمعاء من عوامل مضادة للجراثيم وجراثيم الزمرة الطبيعية الموجودة في الأمعاء (التي لها دور في إنتاج الصادات الحيوية ضد أنواع أخرى من الجراثيم)، وحموضة المهبل، والخمائر التي توجد في دمع العين واللعاب (إنزيم الليزوزيم Lysozyme) وفي سوائل الجسم الأخرى، فلها كلها القدرة على الفتك بالجراثيم والفيروسات التي تحاول غزو الجسم عن طريقها منها.

جـ - النبيت الجرثومي الطبيعي Normal Flora

توجد أعداد كبيرة من الجراثيم غير الممرضة في أمعاء الإنسان وفي الفم وأماكن أخرى تلعب دوراً في الدفاع عن الجسم بأن تكون إما وسطاً غير مناسب لنمو الأنواع المرضية أو بوساطة وسائل أخرى بحيث تعيق نموها أو عن طريق إنتاج مضادات حيوية ضد أنواع جرثومية أخرى.

د – البلعمة (الالتهام) Phagocytosis

البلعمة هي أحد أهم الوظائف للمناعة غير النوعية وتعني مقدرة بعض الخلايا الخاصة على التعرف على الأجسام الغريبة عن الجسم والضارة به وتقوم ببلعمتها ومن ثم تدميرها عن طريق تحليلها إنزيمياً داخل هذه الخلايا.

فإذا تخطت الجراثيم حواجز الدفاع السابقة، الجلد والأغشية المخاطية الموجودة في مداخل الجسم ووصلت إلى الدم والأنسجة، يتصدى لها نوعان من خلايا الدم البيضاء يقومان بوظيفة البلعمة وهما :

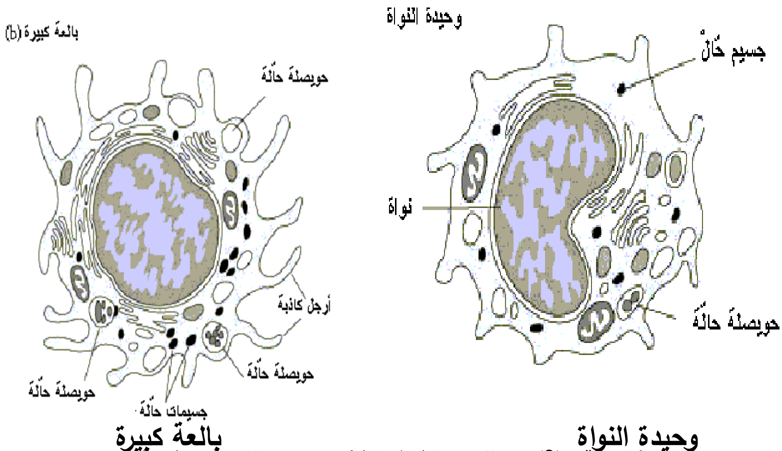
1 – البالعات الكبيرة Macrophage

وهي موجودة في الدم والأنسجة وتختلف تسميتها حسب موقعها حيث تسمى في الكبد بخلايا كوبفر KUPFFER وفي النسيج الضام بالخلايا المنسجة Histocytes وفي الدم الخلايا الوحيدة أو وحيدات النوى Monocytes وفي السائل المتكون نتيجة الالتهاب تسمى بالبالعات الكبرى Macrophage. لا تكوّن هذه الخلايا أضداداً ولكنها تتعاون مع الخلايا اللمفاوية التائية والبائية. تنشأ الخلايا البالعة الالتهابية النسيجية بشكل أكبر من النخاع العظمي (نقي العظام) ماعدا التي تكون موجودة في السائل المتكون عند الالتهاب حيث تكون من أصل دموي.

2 – البالعات الصغيرة Microphage

وهي موجودة في الدم بصورة خاصة، وتسمى هذه الخلايا بالملتهمات وهي :

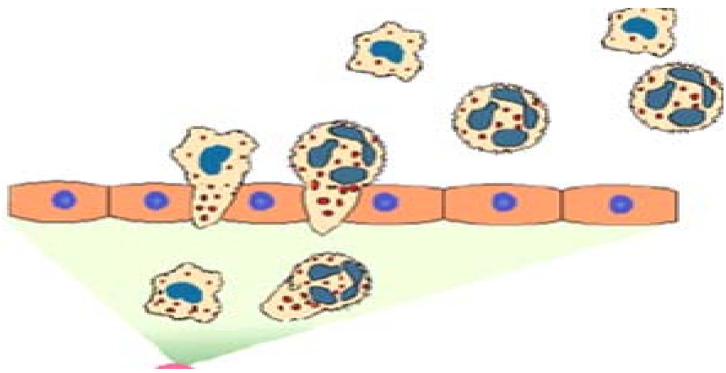
- **الخلايا البيضاء المعتدلة مفصصة النواة Polymorphonuclear cell (PNL).**
- **الخلايا البيضاء الحامضية Eosinophils.**
- **الخلايا البيضاء الأساسية أو القاعدية Basophils.**
- **الخلايا الوحيدة Monocytes** (الشكل رقم 2).



الشكل رقم (2) : يمثل بنية البالعة الكبيرة وبنية وحيدة النواة .

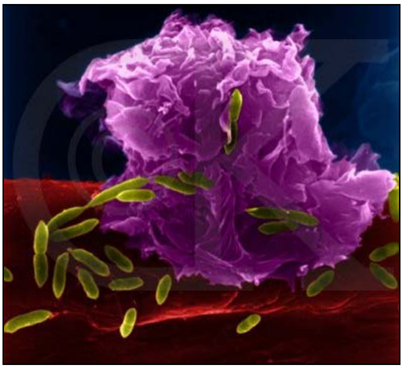
3 - آلية البلعمة

- **عملية التحضير** : عند وجود جسم غريب أو كائن حي أو نسيج مخرب تبدأ عملية البلعمة، حيث تنشط الخلايا البلعمية وتزداد على سطحها المستقبلات المختلفة التي تتيح التصاق هذه الخلايا بالكائنات الحية الغازية.
- **الانجذاب الكيميائي Chemotactic** : هي مقدرة انجذاب الخلايا البالعة نحو مكان الأذية النسيجية أو الأحياء الدقيقة، وذلك بسبب تكون أو إفراز مركبات كيميائية مثل الفلوجستين، Phlogestine والليكوتاكسين Leucotaxine نتيجة التخرب النسيجي أو الكائنات الحية الغازية (الشكل رقم 3).



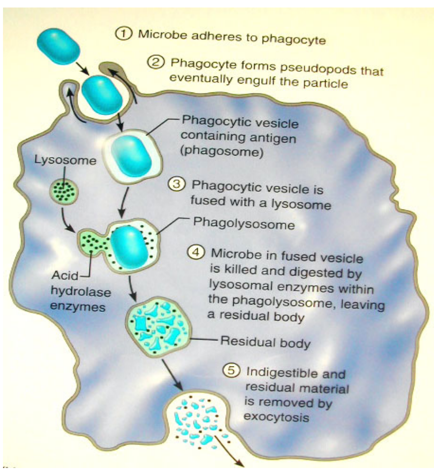
الشكل رقم (3) : الانجذاب الكيميائي للبالعات نحو مكان الأذية النسيجية .

- **عملية البلعمة** : تتم عملية البلعمة عن طريق الحركة الأميبية النشيطة حيث تلتف استطالات من الخلايا البلعمية حول الأذية النسيجية أو الأحياء الدقيقة وتبتلعها ويساعد على ذلك وجود عناصر المتممة Compliment والطاهيات أو الابسونين Opsonin (وهي مادة موجودة في المصل لها القدرة على زيادة التصاقAdherance الخلية البالعة بالجسم الغريب مما يزيد في فعالية البلعمة (الشكل رقم 4).



الشكل رقم (4) صورة بالمجهر الإلكتروني لإحدى البالعات أثناء بلعمتها للجراثيم.

- **عملية الهضم** : يتعرض الجسم المبتلع داخل الخلية البلعمية لعملية هضم بوساطة مجموعة من الإنزيمات داخل الفجوة الغذائية دون أن تتعرض السيتوبلاسما للخطر، حيث تحطم الإنزيمات المواد المبتلعة وتحلّلها إلى مواد تستفيد منها الخلية البيضاء في عمليات البناء (الشكل رقم 5).



الشكل رقم (5) مراحل البلعمة من قبل البالعات

- **نتيجة البلعمة** : يمكن أن تتحطم إما الخلية الغازية أو الخلية البلعمية أو الاثنتين معاً أو تبقى الخلية الغازية داخل الخلية البلعمية لفترة مؤقتة أو دائمة يتبعها قذف للجرثومة دون تغير لأي منهما.

هـ- جهاز المتممة Compliment system

تتكون مجموعة المتممة من العديد من البروتينات التي تعمل كطلائع إنزيمات غير فعالة في الحالة السوية، ولكن تحت ظروف خاصة يتم تفعيلها بأحد طريقين :

- **الطريق التقليدي أو الكلاسيكي Classical pathway** : ويبدأ تفعيل هذا المسلك إذا حدث تفاعل بين ضد – مستضد ولذلك يسمى السبيل المعتمد على وجود الضد Antibody dependent pathway.
- **الطريق البديل Alternative pathway** : لا يحتاج تفعيل هذا المسلك لتفاعل بين ضد ⇔ مستضد ولذلك يسمى السبيل غير المعتمد على وجود الضد Antibody independent pathway، ويكفي لتفعيله وجود بعض المجموعات الكيميائية مثل عديد السكاكر Polysacharides أو البروبردين Properdin أو عوامل أخرى كثيرة. سيتم ذكرها بشكل مسهب في بحث المتممة.

ونكتفي هنا بذكر أهم التأثيرات الحيوية التي تلعبها جملة المتممة في مجال المناعة غير النوعية والتي من شأنها التخلص والتدمير أو حل الكائنات الحية الدقيقة وتشمل على :

- **الانجذاب الكيميائي** : وتساعد على حدوثه C5a.
- **حل الكائنات الحية الدقيقة** : ويقوم به المعقد المكون من C5b-789.
- **تنشيط الخلايا البدئية والاسسات** : عن طريق C5b, C4a, C3a.
- **المساعدة على الطهاية والبلعمة Opsonization** : بوساطة C3b.
- كما تساعد عوامل المتممة على **تراص الكائنات الحية** : كالحمات (الفيروسات).
- تثير بعض عوامل المتممة **الآلية الالتهابية** في موضع الأذية النسيجية.

و - آليات الالتهاب Inflammatory

الالتهاب هو رد فعل الأنسجة نحو أي أذية سواءاً كانت بسبب هجوم الكائنات الحية أو التعرض للسموم والمواد الكيميائية أم حدوث رض أو حرارة . . .

ويتميز الالتهاب بالملامح التالية : الألم؛ والحرارة؛ والاحمرار؛ والتورم؛ وأخيراً فقد الوظيفة أحياناً.

أما مراحل الالتهاب فهي :

- **الأحداث الوعائية** : أول ما يحدث توسع وعائي موضعي أو زيادة قطر الشعيرات الدموية والأوردة الصغيرة مكان الالتهاب مما يؤدي إلى زيادة كمية الدم الواصلة إلى مكان الالتهاب ونتيجة لذلك يزداد نزوح البلازما من الأوعية إلى خارجها نتيجة زيادة نفوذية الأوعية التي تسمح بنفوذ المواد الدفاعية الموجودة في الدم وبذلك يصبح الدم أكثر لزوجة وهذا بدوره يؤدي إلى تباطؤ جريان الدم وركوده موضعياً. فزيادة قطر الشعيرات الدموية والأوردة تؤدي إلى الاحمرار وحرارة مرافقة للالتهاب، أما زيادة النفوذية فتؤدي إلى التورم أو الوذمة، أما سبب الألم فيعود إلى الأذى العصبي وتخريش السموم أو ضغط الوذمة.
- **تتكون نضحات Exudate أو وذمات غنية بالخلايا البلعمية والبلازما** بكل محتواها. فالأحداث الوعائية التي تشاهد في مسار العملية الالتهابية تترافق باستجابة خلوية وتشمل ثلاثة أنواع من الخلايا البيضاء وهي الحبيبية ووحيدات النوى والبالعات الكبيرة من جهة ثم اللمفاويات وأخيراً الخلايا البلاسمية. تحتوي النضحات الخلوية في البدء على الخلايا البيضاء المعتدلة وفي مرحلة لاحقة على وحيدات النوى والبالعات الكبيرة Macrophage.
- **يتخثر مولد الليفين Fibrinogen الموجود في البلازما** ويتكون الليفين الذي يكوّن حاجزاً لمنع انتشار الكائنات الحية أو المواد الغريبة عند حدود مكان الالتهاب ومن ثم يبدأ بترميم مكان الالتهاب الذي يكون في الواقع بدأ خلال مراحل

الالتهاب ولكنه لا ينتهي حتى زوال المواد الضارة أو تعديل أثرها، ويعتمد الترميم جزئياً على النشاط النسيجي المشارك في الترميم فالجلد ذو قدرة كبيرة على التجديد بينما النسيج العصبي لا يملك هذه القدرة.

ز - مكونات المصل المساعدة في المناعة غير النوعية

توجد في البلازما الكثير من المكونات غير النوعية التي تمتلك خواص مضادة للجراثيم وتتضمن بشكل عام : الليزوزومات Lysozymes؛ والبروبردين Properdin؛ والبيتاليزين Betalysin؛ والسيتوكينات Cytokines؛ والأضداد الطبيعية Natural Antibodies وبروتينات الطور الحاد.

1 - الليزوزومات Lysozymes

وهي إنزيمات موجودة في أنواع كثيرة من الخلايا كما تتواجد في بعض سوائل الجسم مثل دمع العين واللعاب والبول والعرق وتعمل على تدمير جدار الخلية الجرثومية وخاصة الجراثيم موجبة صبغة الغرام وبالتالي قتل هذه الجراثيم. ويتم إنتاجها من الجسيم الحال "الليزوسوم" في الخلايا وتفرز من قبل الخلايا البيضاء للقضاء على الجراثيم أثناء عملية الابتلاع كما تفرز من خلايا الغشاء المخاطي للجهاز التنفسي الهضمي وخلايا الطحال والعقد اللمفاوية والخلايا البيضاء الوحيدة Monocytes.

2 - البروبردين Properdin

وهو بروتين غير متخصص موجود في البلازما ويعمل على قتل الجراثيم والفيروسات بوجود المتممة C3 وعنصر المغنيزيوم وهو يمثل مجموعة من الأضداد المتغيرة حرارياً وصُنِّفَ من النوع IgM.

3 - البيتاليزين Betalysin

وهو موجود في البلازما ويعمل على قتل الجراثيم عن طريق تخريب أو تحطيم جدار الجراثيم.

4 - السيتوكينات Cytokines

وهي مجموعة من المركبات التي تعمل بشكل عام كأضداد للجراثيم والأحياء الدقيقة الأخرى وتشمل الإنترفيرون Interferon ومجموعة الإنترلوكينات Interleukin والعامل النخري للأورام Tumour Necrosis Factor.

- **الإنترفيرونات (IFN)** : تتكون من عائلة كبيرة من البروتينات السكرية glycoproteins ذات المفعول المضاد للفيروسات وذلك بمنع تصنيع الرنا RNA الفيروسي. وتتكون هذه العائلة من ثلاثة أنواع من الإنترفيرونات وهي ألفا إنترفيرون IFN α وبتا إنترفيرون IFN β وغاما إنترفيرون IFN γ.
- **مجموعة الإنترلوكينات (IL)** : وهي مجموعة كبيرة من المركبات التي تنتجها الخلايا المختلفة للجهاز المناعي، وأهم هذه المركبات :
  - **مجموعة إنترلوكين-1 (IL-1)** : تنتجها البلعميات ووحيدات النوى المنشطة، ولهذه المجموعة وظيفة تنظيمية لعمليات المناعة.
  - **مجموعة إنترلوكين-6 (IL-6)** : والتي تصنعها خلايا مختلفة من الجسم كاستجابة لـ إنترلوكين-1 (IL. 1).
  - **مجموعة إنترلوكين-8 (IL-8)** : وتعتبر العوامل الوسيطة لآليات العمليات الالتهابية.
- **العامل النخري للأورام TNF** : هو بروتين تصنعه الكثير من خلايا الجسم المختلفة ويعتبر الوسيط الأساس الذي تفرزه هذه الخلايا استجابة للجراثيم سلبية الغرام بل وربما لكثير من الجراثيم الأخرى.

5 - الأضداد الطبيعية Natural Antibodies وبروتينات الطور الحاد

- **الأضداد الطبيعية** : وهي الأضداد الموجودة في جسم الإنسان دون تعرض مسبق للمستضد النوعي لها. توجد عدة نظريات تشرح وجود هذه الأضداد منها العوامل

الوراثية والتصالب مع مستضدات لها نفس الأماكن المحددة لتكوين هذه الأضداد وأهم نظرية وأكثرها قبولاً تقول بأن المستضدات قد دخلت الجسم دون إدراك الثوي وأدت إلى تصنيع هذه الأضداد.

- **بروتينات الطور الحاد** : وهي مجموعة من البروتينات تصنع بشكل أساسي في الكبد، ويتم تحريض الكبد على تصنيعها نتيجة أذية الأنسجة بأي سبب كان، سواء كان الضرر ناجماً عن الخمج بمختلف أنواع الأحياء الدقيقة أو بسبب الآليات الالتهابية المختلفة، أو بسبب مؤذيات كيميائية أو فيزيائية أو حتى الأورام. ويبدو أن كلاً من هذه البروتينات يلعب دوراً ما في العملية الالتهابية وأيضاً في الآلية المناعية غير النوعية. وتشمل هذه البروتينات :

  - **ألفا–2–الغلوبولينات الكبيرة α –2-macroglobulin**.
  - **ألفا–1 أنتي تربسين α –1-antitripsin**.
  - **البروتين المتفاعل C - Reactive Protein (CRP)**.
  - **الهابتوغلوبين Haptoglobulin**.
  - **السيريولوبلازمين Ceruloplasmin**.
  - **مولد الليفين Fibrinogen**.

الفصل الرابع

المناعة المكتسبة (النوعية)
Acquired immunity

المناعة المكتسبة أو النوعية (**Specific immunity**) هي المناعة أو الحصانة التي يكتسبها الفرد بعد ولادته نتيجة لتعرضه للعوامل المختلفة أي تحدث في الجسم استجابة لدخول مستضد غريب أو هي المقدرة على تكوين مناعة ضد عوامل غازية مثل الأحياء الدقيقة والنسج الغريبة والمركبات الكيميائية والسموم... وذلك بأن تكوّن لها أضداد نوعية وأن تحسس بعض الخلايا اللمفاوية لهذا المستضد. وبما أن هذا النوع من المناعة يتم اكتسابه بعد تعرض الجسم لأحد أنواع الجراثيم أو المركبات سميت بالمناعة المكتسبة، وكونها تمتاز بصفة النوعية والتخصص لأحد أنواع الجراثيم أو المركبات فيطلق عليها أيضا اسم المناعة النوعية.

أولاً – أنواع المناعة المكتسبة

ويمكن تقسيم المناعة المكتسبة إلى : المناعة المكتسبة طبيعياً، وتقسم بدورها إلى مناعة فاعلة Active ومناعة منفعلة Passive؛ والمناعة المكتسبة اصطناعياً، وتقسم أيضاً إلى مناعة فاعلة Active ومناعة منفعلة Passive.

آ – المناعة المكتسبة طبيعياً

وهي المناعة التي تظهر في الجسم بعد شفائه من مرض معدٍ نتيجة تعرضه لجرثوم معين لأول مرة، مثل : الجدري؛ أو الكوليرا؛ أو الحصبة.

1 – المناعة الفاعلة Active المكتسبة طبيعياً

المناعة الفاعلة Active المكتسبة طبيعياً (الإيجابية أو الذاتية) : وهي المناعة التي يكسبها الجسم نتيجة لإصابته بخمج جرثومي معين، ويتم تكوين وإفراز أضداد نوعية

Antibodies ضد هذه الجراثيم، كالمناعة التي يكتسبها الشخص عند إصابته بالعدوى لأول مرة بمرض السل أو الحصبة.

2 – المناعة المنفعلة Passive المكتسبة طبيعياً

المناعة المنفعلة Passive المكتسبة طبيعياً (السلبية أو غير الذاتية) : وهي المناعة التي يكسبها الجسم نتيجة دخول الأضداد الجاهزة إليه دون أن يقوم هو بتشكيلها، كالمناعة التي يكتسبها الطفل الوليد من أمه عن طريق المشيمة أثناء الحمل، والمناعة التي يكتسبها الرضيع من الأم عن طريق الرضاعة.

ب – المناعة المكتسبة اصطناعياً

وهي المناعة التي تظهر في الجسم بعد تلقيحه أو حقنه بالأمصال بقصد رفع مقاومته للمرض مثل اللقاح ضد الجدري أو ضد الكوليرا . . .

وهي نوعان: مناعة مكتسبة اصطناعياً فاعلة ومناعة مكتسبة اصطناعياً منفعلة. ويمكن ملاحظة أهم الفروق بين هذين النوعين في الجدول رقم (2).

الجدول رقم (2) : الفروق بين المناعة المكتسبة اصطناعياً الفاعلة والمنفعلة.

الفرق	المناعة المكتسبة اصطناعياً الفاعلة (+)	المناعة المكتسبة اصطناعياً المنفعلة (–)
المصدر	ذاتي : الجسم يصنعها بنفسه وخلاياه هي التي تنتج الأضداد	غير ذاتي : تؤخذ الأضداد الجاهزة من دم كائن آخر ممنع
التأثير	قوي	معتدل أو ضعيف
طرائق أخذها	**من المرض نفسه أو بالتمنيع (اللقاح)**	إدخالها بوساطة الحقن
الوقت اللازم لظهورها	من 5 إلى 14 يوماً	مباشرة بعد الحقن
فترة بقائها	فترة طويلة قد تستمر لعدة سنوات	**فترة قصيرة من عدة أيام إلى عدة أسابيع**
طرق تنشيطها	سهل بوساطة الجرعة المعززة	صعب ويمكن أن تؤدي إلى المرض
استعمالاتها	وقائية	وقائية وعلاجية
تحسس الجسم لها	**لا تحدث تحسساً للجسم بعد أخذ اللقاح**	**احتمال تحسس الجسم لها بعد أخذ المصل**
كلفتها	منخفضة	مرتفعة

1 - المناعة الفاعلة Active المكتسبة اصطناعياً

المناعة الفاعلة Active المكتسبة اصطناعياً (الإيجابية أو الذاتية) : وهي المناعة التي يكسبها الجسم نتيجة إدخال جراثيم معينة ميتة أو مضعفة بالتطعيم أو اللقاح تحفز الجسم على تكوين أضدادٍ نوعية كالمناعة التي يكتسبها الشخص بعد تلقيحه ضد مرض الكزاز أو مرض السل.

2 - المناعة المنفعلة Passive المكتسبة اصطناعياً

المناعة المنفعلة Passive المكتسبة اصطناعياً (السلبية أو غير الذاتية) : وهي المناعة التي يكسبها الجسم نتيجة تزويده بالأضداد الجاهزة صناعياً بواسطة الأمصال التي تحتوي على الأضداد النوعية المستخرجة من عائل آخر.

كالمناعة التي يكتسبها ضد مرض التهاب الكبد الفيروسي أو مرض الدفتيريا أو داء الكَلَبْ.

ثانياً – تقسيم المناعة النوعية المكتسبة حسب استجابة الجسم تجاه المتعضيات(المستضدات)

حيث يمكن أيضاً تقسيم المناعة النوعية المكتسبة إلى نمطين بحسب استجابة الجسم تجاه دخول المتعضيات أو المستضدات وهما :

آ - المناعة الخلطية Humoral immunity

ويطلق عليها مناعة الخلايا البائية B cell immunity وفي هذا النوع من المناعة يكوّن الجسم عن طريق تفعيل الخلايا اللمفاوية البائية أضداداً Antibodies نوعية تتحد مع الأجسام الغريبة وتدمرها وتبطل مفعولها.

كما يطلق عليها اسم المناعة المستمدة من السوائل الدموية لأن الأضداد تكون في الدم وفي سوائل الأنسجة الأخرى.

ويمكن تعريف المناعة الخلطية بأنها أحد أنواع المناعة الفاعلة التي يستطيع الجسم عن طريقها تكوين الأضداد كاستجابة لوجود الجزيئات الغريبة أو المستضدات.

ب – المناعة المتواسطة بالخلايا Cell-mediated immunity

ويطلق عليها مناعة الخلايا التائية T- cell immunity وفي هذا النوع من المناعة يعمل على تكوين نسائل كثيرة ومتعددة من الخلايا اللمفاوية التي تتعرف على أي وافد غريب عن الجسم وتهاجمه. ويسمى هذا النوع من المناعة بالمناعة المستمدة من الخلايا اللمفاوية وذلك لأن الخلايا اللمفاوية تقوم بنفسها بمحاربة ومهاجمة الأجسام الغريبة.

تستجيب الخلايا اللمفاوية للتنبيه المناعي ويكون لها دور كبير في حدوث استجابة مناعية خلطية أو خلوية، وتنتشر هذه الخلايا في الأعضاء اللمفاوية وتتحرك مع الدم واللمف (البلغم) وهي على درجة عالية من التخصص، وتصنف إلى مجموعتين متميزتين هما :

- الخلايا اللمفاوية البائية B-Lymphocytes : وينتجها النخاع العظمي وتتميز بوجود الغلوبولينات المناعية السطحية surface immunglobulin على سطحها وتقوم بتصنيع الأضداد.
- الخلايا اللمفاوية التائية T-Lymphocytes : وتتمايز في الغدة الصعترية أو التيموس، وينبثق عنها عدة أصناف هي :
  - الخلايا اللمفاوية المساعدة T-helper.
  - الخلايا اللمفاوية القاتلة T-killer.
  - الخلايا اللمفاوية المثبطة T-supresor.

الفصل الخامس

المناعة الخلطية
Humoral immunity

يقوم الجسم ببناء مناعة ضد العوامل المرضية، تتمثل بجزيئات تفرز في الجسم تقوم بحمايته من إصابة لاحقة بنفس المرض، وتسمى هذه الجزيئات الأضداد Antibodies.

لكي يستطيع الإنسان دراسة التفاعلات المناعية Immune-reaction لا بد من الإحاطة والمعرفة بميزات المستضدات Antigens، وبالتالي ما هي المحرضات التي تؤدي إلى تشكيل الأضداد Antibodies. فالشرط الأساسي لإنتاج الأضداد هو وجود مستضد Antigen محدد فما هو المستضد؟ وما هو الضد Antibody؟.

أولاً – المستضدات Antigens

يقصد بالمستضد الجسم الغريب الذي يدخل الجسم، ويمكن أن يكون عبارة عن بروتين أو بروتينات سكرية أو فيروسات أو جراثيم أو طفيليات وغيرها، أي هي مواد ذات طبيعة كيميائية مختلفة لها القدرة على تنبية الجهاز المناعي في الجسم لإعطاء استجابة مناعية نوعية نحوها حيث أنها تحفز الجسم عند دخولها لإنتاج أضدادٍ تعمل على مقاومة هذا المستضد.

يطلق على المستضدات اسم **المستمنعات Immunogens** لأن الجسم يستجيب حين التعرف عليها برد فعل مناعي وهو تكوين الأضداد. وللمستضدات بعض الصفات المميزة التي تكسبها **صفة الاستمناع Immunogenicity**. فالمستضدات هي جزيئات تتفاعل مع الأضداد بينما المستمنعات هي جزيئات تحرض الاستجابة المناعية. وفي معظم

الأحيان تكون المستضدات ممنعة ويستخدم التعبيران بدل بعضهما البعض. ولكن هناك بعض الاستثناءات الهامة مثل النواشب.

آ - تعاريف

- **المستمنع Immunogen** : المواد التي تؤدي إلى إحداث رد فعل مناعي نوعي.
- **المستضد Antigen** : المواد التي تؤثر في الجهاز المناعي لإحداث رد فعل مناعي نوعي.
- **الابيتوب Epitopes** : أو المحددات المستضدية وهي عبارة عن جزء صغير خاص ومحدد من المستضد والذي يتكون عادة من 4-6 حموض أمينية أو زمر سكرية يحدد التفاعل المناعي، أي هو مكان ارتباط المستضد مع الضد الخاص به بشكل نوعي، وقد يوجد على سطح المستضد عدد من الابيتوبات كل واحد منها يكوّن في الجسم ضده الخاص، فالمستضد له عدة جوانب مختلفة للارتباط مع الضد أما جوانب الضد فهي متشابهة أو متماثلة، مع العلم أن البنية الإجمالية ثلاثية الأبعاد وهي المعيار الرئيس للنوعية المستضدية.
- **النواشب (الهابتينات) Haptens** : وهي جزيئات صغيرة غير ممنعة بذاتها (أي لا يستطيع الجسم أن يكوّن أضداداً نوعية لها) ولكنها تتفاعل مع الضد النوعي إذا اقترنت مع جزء آخر أكبر منها، وعندئذٍ يستطيع الجسم أن يتعرف عليها ويكوّن لها الضد النوعي. وتستطيع النواشب أن ترتبط مع الأضداد التي تكونت مسبقاً لها.
- **المساعدات Adjuvanis** : هي مواد تحسن استمناع الجزيئات دون تغيير تركيبها الكيميائي، وتعززالمساعدات الاستجابة المناعية للمُمَنع وهي غير مرتبطة كيميائياً بالممنع ويمكن أن تعمل بأن تحث بشكل غير نوعي الخلايا ذات الارتكاس المناعي أو بأن تطلق الممنع ببطء. تحتوي بعض اللقاحات البشرية على مساعدات كهيدروكسيد الألمنيوم أو الليبيدات.

ب – العوامل التي تحدد الاستمناع

غير معروف حتى الآن تماماً ما الذي يجعل مادة ما تعمل كمستضد وما الذي يحدد مدى قدرتها على الاستمناع، ولكن قد تلعب بعض الصفات دوراً في ذلك وهي:

1 – عوامل متعلقة بالمستمنع

- **درجة الغرابة** : أي كلما كانت المادة غريبة عن الجسم أو على الأقل عدم مقدرة الجسم على التعرف عليها على أنها من الذات، كانت مستضدات ممنعة بشكل أفضل.
- **حجم الجزيء ووزنه الجزيئي** : لا يوجد حد فاصل بين ماهو قادر على التمنيع وماهو غير قادر ولكن بشكل عام المستضدات ذات الأوزان الجزيئية العالية تكون ممنعات جيدة وتعطي استجابة مناعية كبيرة (كبر أوزانها الجزيئية يتناسب طرداً مع قدرتها على التمنيع)، بينما المستضدات ذات الأوزان الجزيئية المنخفضة أقل من 10 كيلودالتون لا يتوقع لها أن تكون ممنعات جيدة ولا بد من ارتباطها مع مواد حاملة. فمثلاً :

  - **الهيموسيانين Hemocyanin** وزنه الجزيئي 670 كيلودالتون وهو ممنع ممتاز.
  - **الألبومين Albumin** وزنه الجزيئي 40 كيلودالتون وهو ممنع جيد.
  - **إنزيم الليزوزيم Lysosyme** وزنه الجزيئي 15 كيلودالتون وهو ممنع ضعيف.
  - لكن هناك بعض المواد الكيميائية ذات الأوزان الجزيئية المنخفضة تعطي قدرة مستضدية قوية عكس ما سبق مثال **الأسبرين والبنسلين والسلفا** وهي مواد ذات أوزان جزيئية منخفضة ولكن ذات قدرة مستضدية قوية ويعود السبب في ذلك إلى أن هذه المواد تكوّن مركبات باتحادها مع بروتينات الأنسجة داخل الجسم مما يعطيها خاصية مستضدية قوية.

- **التركيب الكيميائي للمستضدات** : المركبات المعقدة لها قدرة مستضدية أكبر من المواد البسيطة وذلك لتعدد المحددات المستضدية (الإيبيتوبات). فالمستضدات ذات البنية البسيطة أقل قدرة على التمنيع من المستضدات ذات البنية المعقدة. فصفة الاستمناع تتطلب درجة معينة من التعقيد الكيميائي فمثلاً الأحماض الأمينية البسيطة المتجانسة أقل تمنيعاً من المركبة غير المتجانسة التي تحوي 2 أو 3 حموض أمينية.
- **الشكل الفيزيائي للمستضد** : غالباًُ ماتكون الأشكال الحبيبية أكثر استمناعاً من الأشكال السائلة والمستضدات متغيرة الطبيعة أفضل من المستضدات البدائية.
- **الجرعة** : تؤثر جرعة المستضد في إحداث رد الفعل المناعي، وهناك جرعات منخفضة وأخرى مرتفعة يتعلق ذلك بطبيعة المستضد ولا يوجد جرعة مفضلة لكافة المستضدات.

2 – طريقة دخول المستضد للجسم

عادة **الحقن تحت الجلد** أفضل من الطريق الوريدي أو الطريق الهضمي ويتعلق ذلك أيضاً بطبيعة المستضد.

ولكي تكون المادة ممنعة يجب أن تدخل الجسم عن طريق الحقن أي عن طريق الوريد Interavenous أو عن طريق العضل Interamuscular أو الجلد Interacutaneous أو تحت الجلد Subcutaneous. أما إذا أدخلت عن طريق المريء أو الأمعاء فهي تتعرض لعمليات الهضم بالعصارات الهاضمة والخمائر.

كما أن طريقة دخول الممنع للجسم قد تؤثر في كمية الأضداد المتكونة ومدة بقائها في الجسم وأن الاستجابة المناعية تكون أفضل عند إدخال الممنع بالحقن تحت الجلد منه عن طريق الوريد أوعن طريق العضل والسبب يعود لأن الممنع إذا دخل إلى الدورة الدموية مباشرة فإن البالعات الكبيرة وجملة المتممة تقضي عليه مباشرة قبل أن يستثير استجابة مناعية.

جـ- الطبيعة الكيميائية للمستضدات

- **البروتينات** هي عادة مستمنعات ممتازة.
- **عديدات السكاكر Polysaccharids** النقية أو السكريات الليبيدية هي كذلك مستمنعات ممتازة.
- **الحموض النووية** عادة مستمنعات ضعيفة عندما تكون بشكل منفرد إلا إذا ارتبطت مع جزيء بروتيني أو عديد السكريد.
- **الليبيدات** غالباً ليس لها صفة الاستمناع أو تكون مستضدات ضعيفة وبالتالي تعتبر نواشب.
- تتكون **المستضدات الموجودة على سطح الخلايا** من خليط من الزمر الكيميائية المختلفة.

د – أنماط المستضدات

1 – المستضدات غير المرتبطة بالتائيات

وهي المستضدات التي تستطيع تحفيز البائيات مباشرة لإنتاج الأضداد دون مساعدة التائيات، وعديدات السكاكر هي عادة مستضدات من هذا النوع ويكون رد الفعل المناعي تجاهها مختلف.

* ***خواص المستضدات غير المرتبطة بالتائيات***

- **البنية البوليميرية** : أي أن المستضد يتميز بوجود مكررات لنفس المحدد المستضدي كما في الشكل (6).



الشكل رقم (6) البنية البوليميرية للمستضد

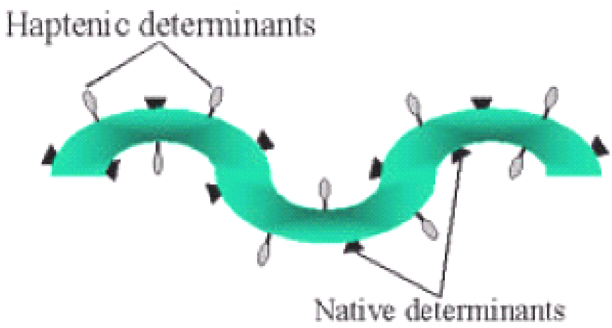
- **تنشيط متعدد النسائل للبائيات Polyclonal activation of B cells** : معظم هذه المستضدات تستطيع تحفيز نسائل من البائيات بشكل نوعي ضد مستضد آخر (مناعة تصالبية) وبحسب هذه الخاصية يمكن تقسيم المستضدات غير المرتبطة بالتائيات إلى النمط I الذي يستطيع تحفيز البائيات ضد مستضد آخر والنمط II الذي لايملك هذه الخاصة ويحفز البائيات تجاهه فقط.
- **المقاومة للتخرب** : عادة تكون هذه المستضدات مقاومة للتخرب وتبقى لفترات طويلة وتستمر بتحفيز الجهاز المناعي.

2 - المستضدات المرتبطة بالتائيات

وهي المستضدات التي لا تستطيع تحفيز إنتاج أضداداً دون مساعدة التائيات المساعدة Th. البروتينات عادة هي مستضدات مرتبطة بالتائيات وتتميز باحتوائها على نسخ قليلة من المحددات المستضدية.

هـ - حاملات النواشب Hapte-carrier conjugates

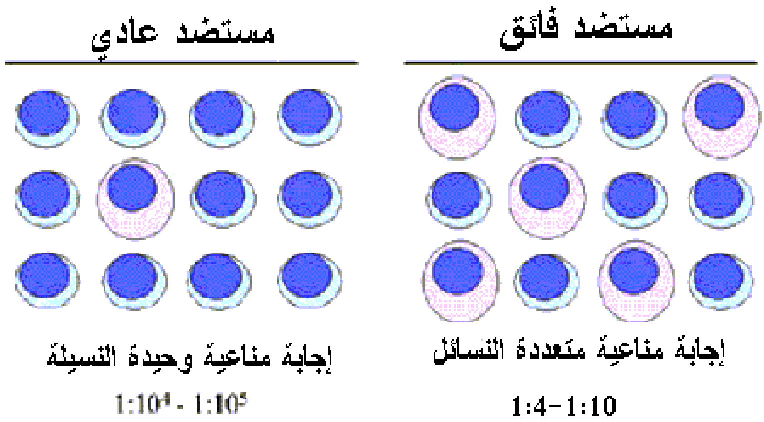
حاملات النواشب هي جزيئات ممنعة ترتبط بها النواشب لإحداث رد فعل مناعي. أما بنية هذه الحوامل فتتصف بوجود محددات مستضدية أولية للحامل (Native determinants) ومحددات مستضدية جديدة مرتبطة بالنواشب (Haptenic detrmenants). فالمحددات المستضدية الجديدة نشأت من ارتباط النواشب بالحامل وتكون هذه المستضدات إما مرتبطة أو غير مرتبطة بالتائيات كما في الشكل (7).



الشكل رقم (7) : المحددات المستضدية وحاملات النواشب على المستضد .

و - المستضدات الفائقة Superantigens

عندما يتعرف الجهاز المناعي على مستضد عادي مرتبط بالتائيات فإن عدداً قليلاً (1 من كل 100 ألف) من مجموع التائيات يتعرف عليه وتتنشط الاستجابة المناعية على شكل استجابة وحيدة النسيلة. ولكن هناك مستضدات تنشط قسماً كبيراً من التائيات (25 %) بشكل متعدد النسيلة، وتدعى هذه المستضدات بالمستضدات الفائقة (الشكل رقم 8).



الشكل رقم (8) : الفرق بين الاستجابة المناعية تجاه المستضد العادي والمستضد الفائق .

وكمثال على المستضدات الفائقة توكسينات العنقوديات الداخلية Staphylococcal enterotoxins التي تسبب التسمم الغذائي من خلال الصدمة السمية

وكذلك توكسينات العنقوديات العائمة Staphylococcal exfoliating toxins المسببة للأعراض الجلدية وتوكسينات العقديات الخارجية المولدة للحرارة Streptococcal pyrogenic exotoxins والمسببة للصدمة الحرارية (ارتفاع الحرارة المفاجئ) وهي أكثر المستضدات الفائقة دراسة عند الجراثيم وترتبط بالفيروسات والأحياء الدقيقة الأخرى، أما الأمراض المرتبطة أو الناتجة عن المستضدات الفائقة فتنتج عن فرط في تنشيط الجهاز المناعي مما يؤثر في إفراز التائيات المنشطة للسيتوكينات بشكل غير منتظم.

ز - أنواع المستضدات

1 - مستضدات نوعية specific Antigen

هي مستضدات المصل والخلايا لكل نوع من أنواع الخلايا الحيوانية وتعزى هذه النوعية إلى وجود بروتينات خاصة بكل نوع غير موجودة في الأنواع الأخرى البعيدة عنها، وهذه النوعية نشأت كنتيجة لعملية التطور.

2 - مستضدات فورسمان Forssman Antigen

هي مستضدات موجودة في كائنات حية لها القدرة على تنبيه الجسم لتوليد أضداد تتفاعل مع مستضدات لأحياء أخرى غير متقاربة معها أو بعيدة عنها في سلم التطور وتسمى بالأنظمة متغيرة النشوء أي أنه تحدث رد فعل مناعي متصالب فالأضداد التي تتعرف عليها يمكن أن تتعرف على مستضدات أخرى لأحياء أخرى غير متقاربة معها، وقد وجدت مثل هذه المستضدات في كريات الدم الحمراء في الزمرتين A وAB.

3 - مستضدات مثلية Iso-Antigen

تسمى بمستضدات التوافق النسيجي وهي التي تساهم في تفاعلات مستضدات الزرع وتحفز الجسم الذي ينقل إليه العضو على الاستجابة المناعية وتسيطر الوراثة على النوعية المناعية لها بوساطة شفرة من الحمض النووي DNA.

ح- أهمية المستضدات

تقوم المستضدات بما يلي :

- حث تكوين الأضداد داخل جسم العائل.
- تتفاعل مع الأضداد التي استحثت تكوينها.

ط – الصفات العامة للمستضدات

- **القدرة على التمنيع أو الاستمناع Immunogenicity** : وهي القدرة على تنبيه الجهاز المناعي لإحداث استجابة فيه بنوعيها :
  - الخلطية عند تحرر الأضداد إلى السوائل النسيجية ومنها الدم.
  - الخلوية عند بقاء الأضداد مرتبطة بالخلايا.
  - الخلطية والخلوية كلاهما معاً.
- **القدرة المستضدية Antigenicity** : وهي نوعية الاستجابة المناعية للجسم نحو ذلك المستضد أي التفاعل مع الأضداد أو الخلايا اللمفاوية المحسسة أو كلاهما.

ثانياً – الأضداد Antibodies

الأضداد هي من الناحية الكيميائية عبارة عن بروتينات سكرية ذوابة في بلازما الدم تسمى بالغلوبولينات المناعية (Ig) Immunoglobulins، يتم إنتاجها من قبل الخلايا البلازمية التي تنتج أصلاً من الخلايا اللمفاوية البائية، حيث تفرز من الجسم كاستجابة نوعية لوجود المستضدات (مناعة خلطية).

تحتوي الغلوبولينات المناعية على أجزاء لها القدرة على التفاعل النوعي مع المستضدات النوعية لها التي أدت إلى تكوينها وذلك في الوسط الحي أو في الزجاج.

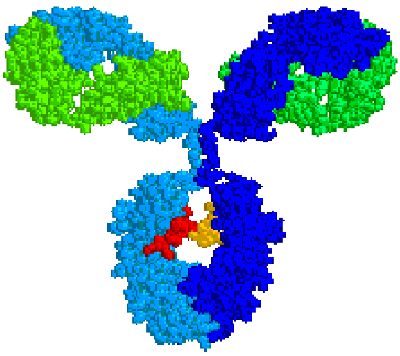
آ – أنواع الأضداد

تم تقسيم الأضداد (الغلوبولينات المناعية) إلى أصناف رئيسة وأصناف فرعية اعتماداً على الفروق الاستضدادية للجزء الثابت من السلاسل الثقيلة. وعلى هذا الأساس فقد قسمت إلى خمسة صفوف أو أنواع رئيسية هي G, M, A, E, D ويمثل الغلوبولين IgG الجزء الأكبر منها، كما وجد أن بعض الأنواع الرئيسية تحوي أنواعاً فرعية مثل :

- **IgG** : يحوي أربعة أصناف IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.
- **IgA** : يحوي صنفين IgA1, IgA2.
- **IgM** : يحوي صنفين IgM1, IgM2.

ب – البنية الكيميائية للأضداد

تتكون الأضداد من بروتينات سكرية، ويتكون الضد الواحد من جزيء واحد (وحدة) أو عدد قليل من الجزيئات أو الوحدات. تتألف الوحدة أو الجزيء من 4 سلاسل عديدة الببتيد، اثنتان منهما خفيفتان من حيث الأوزان الجزيئية تدعى السلاسل الخفيفة (L) Light chains والأخريتان ثقيلتان من حيث الأوزان الجزيئية تدعى السلاسل الثقيلة Heavy chains (H). والجزيء ذو بنية متناظرة ويأخذ شكل حرف Y كما هو موضح في الشكل رقم (9) :



الشكل رقم (9) بنية الضد IgG الفراغية.

1 – السلاسل الخفيفة

تملك وزناً جزيئياً يساوي 23 كيلو دالتون تقريباً، وتتركب من حوالي 200 حمضاً أمينياً. ويوجد نوعان منها إما لامبدا (λ) أو كابا (k)، ويحتوي الجزيء الواحد من الغلوبولين المناعي على زوج متشابه من السلاسل الخفيفة إما لامبدا (λ) أو كابا (k) ولكن لا يحتوي على الاثنين معاً. يتواجد نوعا السلاسل الخفيفة بنسبة 1/2 عند البشر.

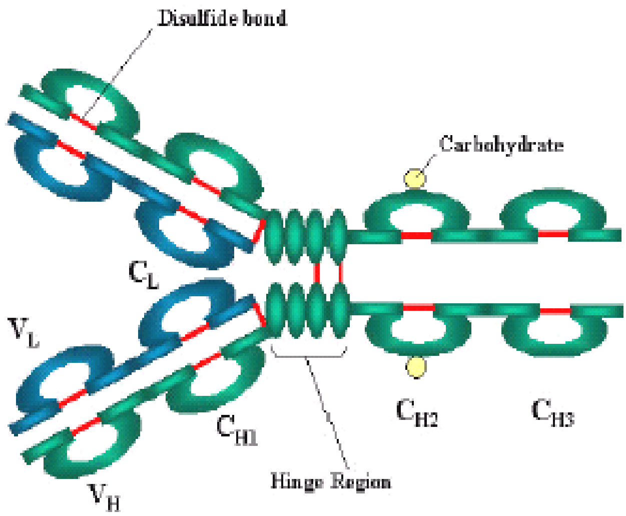
2- السلاسل الثقيلة

تملك وزناً جزيئياً يساوي تقريباً ضعف الوزن الجزيئي للسلاسل الخفيفة (50-75 كيلو دالتون) وتتركب من ضعف عدد الحموض الأمينية حوالي (400) حمضاً أمينياً. ويمكن تمييز خمسة أنماط متناظرة مختلفة مستضدياً للسلاسل الثقيلة وهي غاما γ وألفا α وميو μ ودلتا δ وابسيلون ε وتكون جميعها في اختلاف بنيوي على جزء طرف النهاية الكاربوكسيلية للسلاسل الثقيلة، حيث تقسم الأنواع الخمسة للغلوبولين المناعي حسب هذه الأنماط المتناظرة للسلسلتين الثقيلتين، فالغلوبولين المناعي IgG يحتوي على السلسلة غاما γ أما IgA فيحتوي على السلسلة ألفا α وIgM يحتوي على السلسلة ميو μ وIgD يحتوي على السلسلة دلتا δ وIgE يحتوي على السلسلة ابسيلون ε.

تقسم أنواع السلسلة الثقيلة بناءً على ترتيب الحمض الأميني الظاهر إلى تحت أنواع، مما ينتج عنه نشوء أنواعاً فرعية إضافية لصفوف الأضداد الرئيسة مثل :

- يوجد أربعة تحت أنواع معروفة للسلسلة غاما γ 1, γ 2, γ 3, γ 4 تعطي IgG 1, IgG 2, IgG 3, IgG 4.
- يوجد تحت نوعين معروفين للسلسلة ألفا هما α 1, α 2، تعطيان IgA 1 و IgA 2 .
- يوجد تحت نوعين معروفين للسلسلة ميو وهما μ1, μ2، تعطيان IgM1 و IgM2.
- لا يوجد تحت أنواع معروفة للسلاسل دلتا وابيسلون أي لا يوجد تقسيمات لـ IgD وIgE.
- تتحد السلاسل بروابط كبريتية مزدوجة (ثنائية الكبريت) Disulphide bonds يرمز لها بـ (-s-s-) عددها بين 1-15 بين السلاسل الثقيلة H-H (تعتمد على النوع وتحت النوع لجزيء الغلوبولين المناعي) وواحدة فقط بين السلاسل الخفيفة والثقيلة L-H.

- يوجد أيضاً روابط كبريتية مزدوجة (ثنائية الكبريت) (-s-s-) داخل السلسلة وهي أقوى من الروابط بين السلاسل حيث يوجد رابطتان منها في السلاسل الخفيفة بينما تملك السلاسل الثقيلة α وδو γ البشرية أربعاً والسلاسل الثقيلة ε وμ البشرية خمساً منها (الشكل رقم 10).

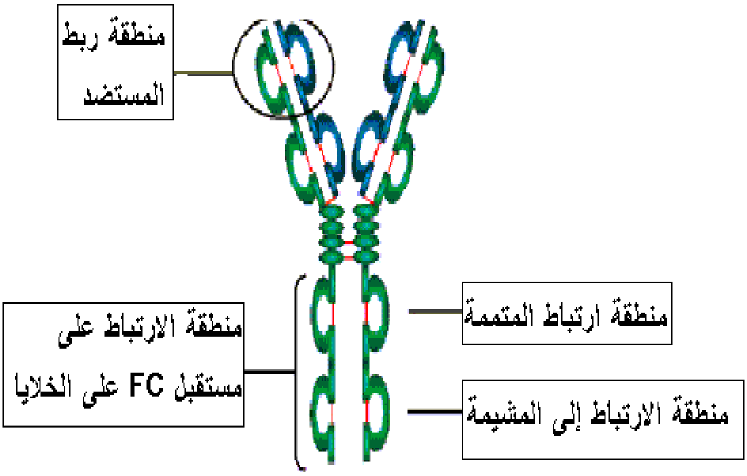


الشكل رقم (10) : شكل تخطيطي للغلوبولين المناعي IgG

3 – تقسيم السلاسل إلى مناطق حيوية Biologic domains

توجد في كل من السلسلتين الخفيفة والثقيلة مناطق حيوية :

- السلسلة الخفيفة : فيها منطقة متغيرة واحدة (V) Variable تسمى (VL) ومنطقة ثابتة واحدة (C) Constant تسمى (CL).
- السلسلة الثقيلة : فيها منطقة متغيرة واحدة (V) Variable تسمى (VH) وغالباً ثلاث مناطق ثابتة (C) Constant تسمى CH III,CH II, CH I.
- تمثل المنطقة المتغيرة (V) سواء في السلاسل الخفيفة أو الثقيلة منطقة اتحاد المستضد مع الضد، أما المناطق الثابتة (C) فهي مسؤولة عن الوظائف الحيوية المختلفة مثل تفعيل المتممة والارتباط بمستقبلات سطح الخلية (الشكل رقم 11).



الشكل رقم (11) : أماكن ارتباط المستضد والمتممة ومستقبلات الـFc على الضد

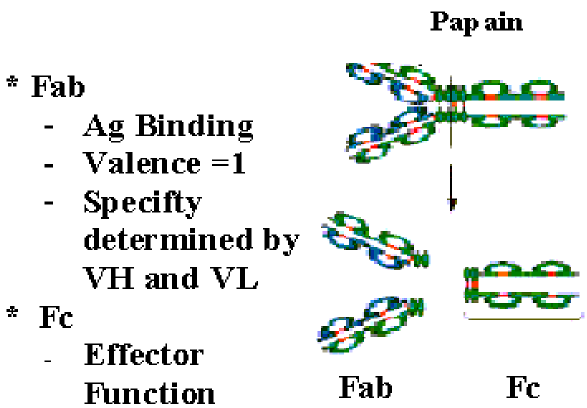
- تنتهي المنطقة المتغيرة (V) بالنهاية الأمينية (-NH2) أما المنطقة الثابتة (C) فتنتهي بالنهاية الحمضية أو الكاربوكسيلية (-COOH).
- تحوي المناطق المتغيرة من السلسلتين الخفيفة والثقيلة 3 متتاليات من الحموض الأمينية المتغيرة بشدة " مفرطة التغير" عند النهاية الأمينية التي تشكل الموقع الرابط للمستضد، حيث تشكل 5-10 حموض أمينية فقط من كل منطقة مفرطة التغير الموقع الرابط للمستضد، ثلاث منها مفرطة التغير.

يتعلق ارتباط المستضد- الضد بقوى كهربائية ساكنة وقوى فان درفالس وروابط هيدروجينية وروابط كارهة للماء وليس روابط تكافؤية، ويعود سبب الاصطفائية الكبيرة للأضداد إلى المناطق مفرطة التغير.

- **المنطقة المفصلية Hing region** : توجد في الجزء الثابت من السلاسل الثقيلة وهي أكثر مرونة من المناطق الأخرى وأكثر عرضة لعمل الإنزيمات التي تقطع جزيء الضد إلى قسمين.
- **سلسلة J** : سلسلة ببتيدية موجودة طبيعياً في كل الغلوبولينات المناعية المتكونة من أكثر من وحدة أساسية كـ IgM و IgA.

يمكن تجزئة جزيء الغلوبولين المناعي بوساطة الإنزيمات الحالة للبروتين أي المفككة للرابطة الببتيدية مثل البابائين Papain أو الببسين Pepsin إلى ثلاثة أجزاء أو شدف Fragments في منطقة المفصلة (Hinge) وهي :

- **جزء أو شدفة Fragment crystalizable (Fc)** (تسمى شدفة قابلة للتبلور) تحتوي على الطرف الكاربوكسيلي من السلسلة الثقيلة أي المنطقتين الثابتين CH2 وCH3 وهي تحدد الملامح والصفات الحيوية للجزيء كتثبيت المتممة.
- **جزآن متطابقان Fragment Antigen binding (Fab)** (رابطة مستضد-شدفة) يحتويان على وحدة سلسلة خفيفة كاملة ومنطقة متغيرة VHومنطقة ثابتة CH1 من السلسلة الثقيلة، وهي الأجزاء التي تحمل مواقع ربط المستضد أي المسؤولة عن الاتحاد مع المستضد. كما في الشكل رقم (12).



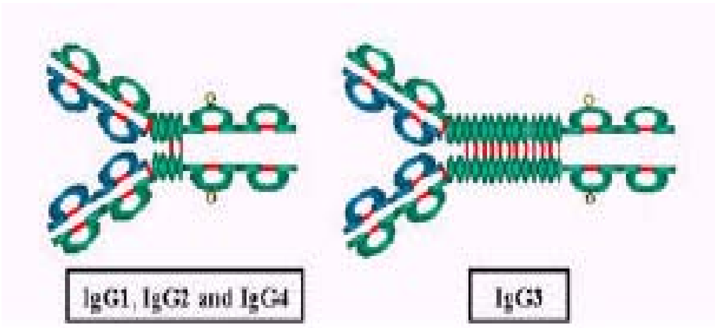
الشكل رقم (12) تجزئة الغلوبولين المناعي بوساطة الإنزيمات

جـ- أصناف الغلوبولينات المناعية

1 - الغلوبولين المناعي IgG

- يمثل حوالي 80 % من جملة الغلوبولينات المناعية في الدم.
- وزنه الجزيئي 150 كيلو دالتون ومعامل تثفيله 7S.

- يتألف من سلسلتين خفيفتين L وسلسلتين ثقيلتين H ترتبط بروابط ثنائية الكبريت فالصيغة الجزيئية (H2L2) وبما أنه يحوي مكانين متطابقين رابطين للمستضد فإنه يعتبر ثنائي القيمة (الشكل رقم 13).
- توجد أربعة تحت أصناف فرعية IgG 1, IgG 2, IgG 3, IgG 4 اعتماداً على نوع الرابطة ثنائية الكبريت وكذلك على خاصية الارتباط بالبالعات والمتممة.



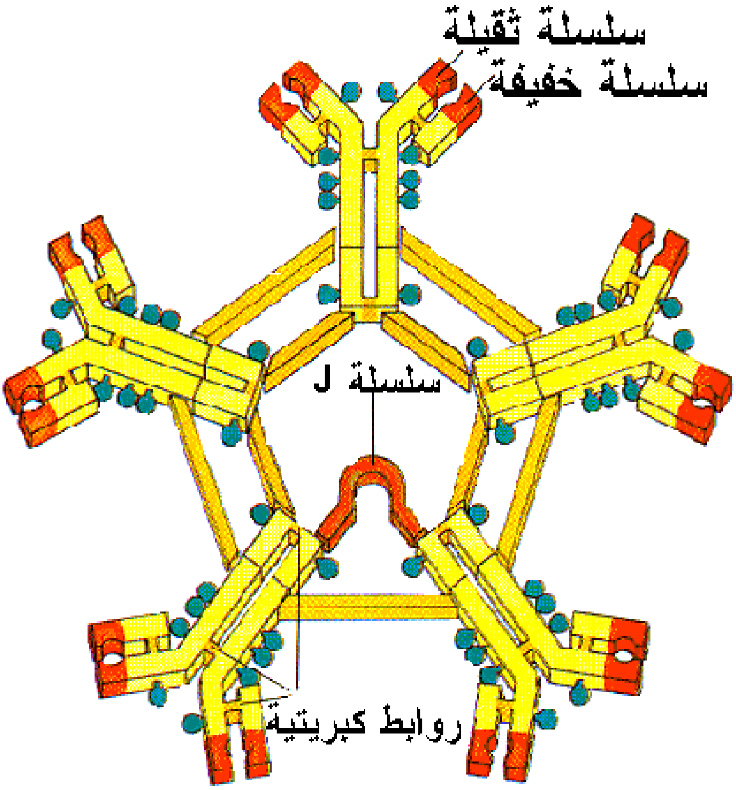
الشكل رقم (13) بنية الضد IgG

- معامل التثفيل أو قيمة S : وهي تعبر عن سلوك البروتين كما هو مثبت بطرائق النبذ الفائق (التثفيل السريع) حيث يعتمد السلوك على حجم البروتين وكثافته، بالإضافة إلى كثافة ولزوجة الوسط ويعبر عن معامل التثفيل بوحدات سفيدبيرغ (S) مع قيم S لتقدير مدى الغلوبولينات المناعية من 7 S إلى 19 S.
- معظم IgG الموجود في دم الوليد بعد الولادة مصدره دم الأم أي يستطيع العبور عبر المشيمة وهو الضد الوحيد الذي يعبر المشيمة. ولذلك نقول إن الـIgG هو المسؤول عن وقاية المولود خلال الأشهر الأولى من الحياة.
- جزؤه FC فقط الذي يرتبط بالمستقبلات على سطح خلايا المشيمة.
- الـIgG هو الضد المسيطر في الاستجابة الثانوية وهو يشكل دفاعاً هاماً ضد الجراثيم والفيروسات.

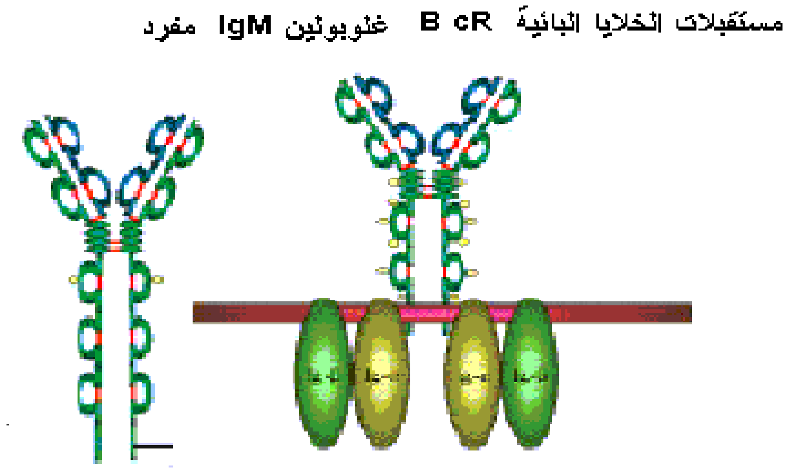
- الـIgG هو أهم الطاهيات لأن الخلايا البلعمية (البالعات الكبيرة والعدلات) تملك مستقبلات للشدفة FC من الـIgG.
- العمر النصفي للـIgG يقدر بـ21-23 يوماً تقريباً.

2 - الغلوبولين المناعي IgM

- يتكون من خمس وحدات Pentamer وتتكون كل وحدة كالعادة من سلسلتين خفيفتين إما لمدا أو كابا وسلسلتين ثقيلتين ميو (الشكل رقم 14).
- يمثل حوالي 9 % من جملة الغلوبولينات المناعية في الدم وهو الغلوبولين المناعي الرئيسي الذي ينتج في أول الاستجابة البدئية أي عند التعرض لأي تنبيه مناعي أولي. ولكن إذا عرّض مرة ثانية لنفس المنبه المناعي (التنبيه الثانوي) يرتفع IgM أولاً ثم يبدأ بالاختفاء مع بداية ارتفاع IgG.
- يوجد كجزيء أحادي على سطح كل الخلايا البائية (يحوي سلسلة ثقيلة مختلفة عن سلسلة IgM المصلي، فالسلسلة الثقيلة في IgM السطح تحتوي على سلسلة كارهة للماء تتواسط الارتباط ضمن غشاء الخلية (الشكل رقم 15).
- أما الجزء المصلي فهو جزيء خماسي مكون من خمس وحدات H2L2 وجزيء سلسلة التمفصل (السلسلة J) (وزنه الجزيئي 900 KD).
- له 10 مواقع رابطة مستضدية بشكل إجمالي.
- الـIgM هو أقوى الغلوبولينات المناعية في التراص وتثبيت المتممة وتفاعلات الضد الأخرى، وهو مهم في الدفاع ضد الجراثيم والفيروسات.
- يمكن أن ينتجه الجنين في بعض الإنتانات.
- الـIgM هو الأشد شراهة بين الغلوبولينات المناعية فيمكن لتفاعله مع المستضد أن يشمل مواقعه الرابطة العشرة كلها (الشكل رقم 14).



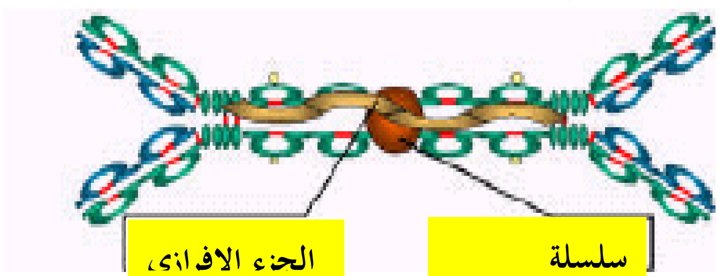
الشكل رقم (14) البنية الخماسية للـ IgM



الشكل رقم (15) بنية الضد IgM الأحادي الذي يعمل كمستقبل.

3 - الغلوبولين المناعي IgA

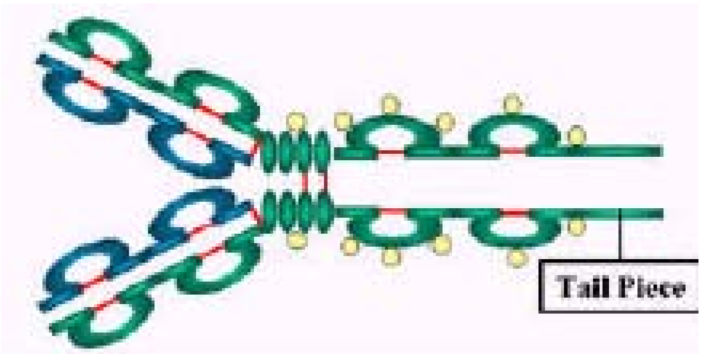
- يمثل حوالي 13 % من جملة الغلوبولينات المناعية في الدم.
- يوجد نوعان منه أحدهما مصلي والآخر إفرازي.
- النوع الإفرازي : هو الغلوبولين المناعي الرئيسي في المفرزات كاللعاب والحليب والدموع والمفرزات التنفسية والمعوية والتناسلية فهو يحمي الأغشية المخاطية من مهاجمة الجراثيم والفيروسات (الشكل رقم 16).
- جزيء الـIgA الإفرازي وزنه الجزيئي 400 كيلو دالتون (KD) وهو ذو جزيئات ثنائية أي يتألف من وحدتي (H2L2) وجزيء واحد من السلسلةJ. معامل تثفيله S 11.
- السلسلة J أو سلسلة التمفصل : هي سلسلة مرتبطة تكافؤياً بالشدفة FC من الغلوبولين المناعي وتفيد بإبقاء الجزيء الأحادي H2L2 وحدة متماسكة.
- المكون الإفرازي هو بولي ببتيد تصنعه الخلايا البشرية ليؤمن مرور IgA إلى سطح الغشاء المخاطي، كما أنه يقي IgA من التفكك في السبيل المعوي (الشكل رقم 16).
- أما المصلي فيوجد بشكل H2L2 مفرد، وزنه الجزيئي 170 كيلو دالتون (KD) ومعامل تثفيله S 7.
- يقدر العمر النصفي للIgA بـ5-6 أيام تقريباً.



الشكل رقم (16) يبين بنية الـ IgA الإفرازي

4 - الغلوبولين المناعي IgD

- يمثل حوالي 0.2 % من جملة الغلوبولينات المناعية في الدم.
- ليس لهذا الغلوبولين المناعي وظيفة ضدية معروفة إلا أنه يقوم بوظيفة مستقبل للمستضد وهو موجود على سطح بعض اللمفاويات البائية في الدم الحبلي وموجود بكميات قليلة في المصل.
- لا يتحمل الحرارة ولا الحموضة الشديدة.
- العمر النصفي له 2-8 أيام.
- وزنه الجزيئي 180 كيلو دالتون (KD)، الشكل رقم (17).

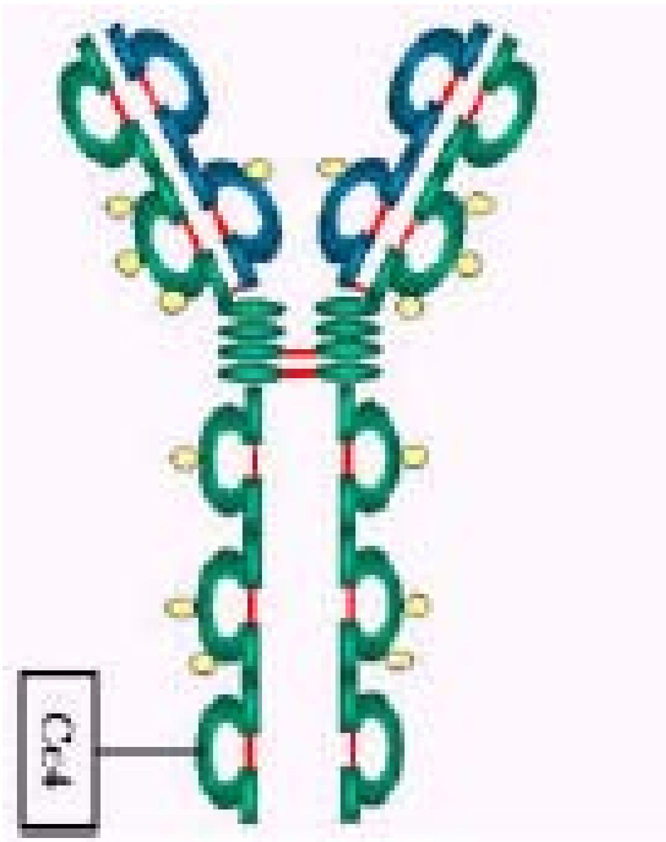


الشكل رقم (17) بنية الضد IgD

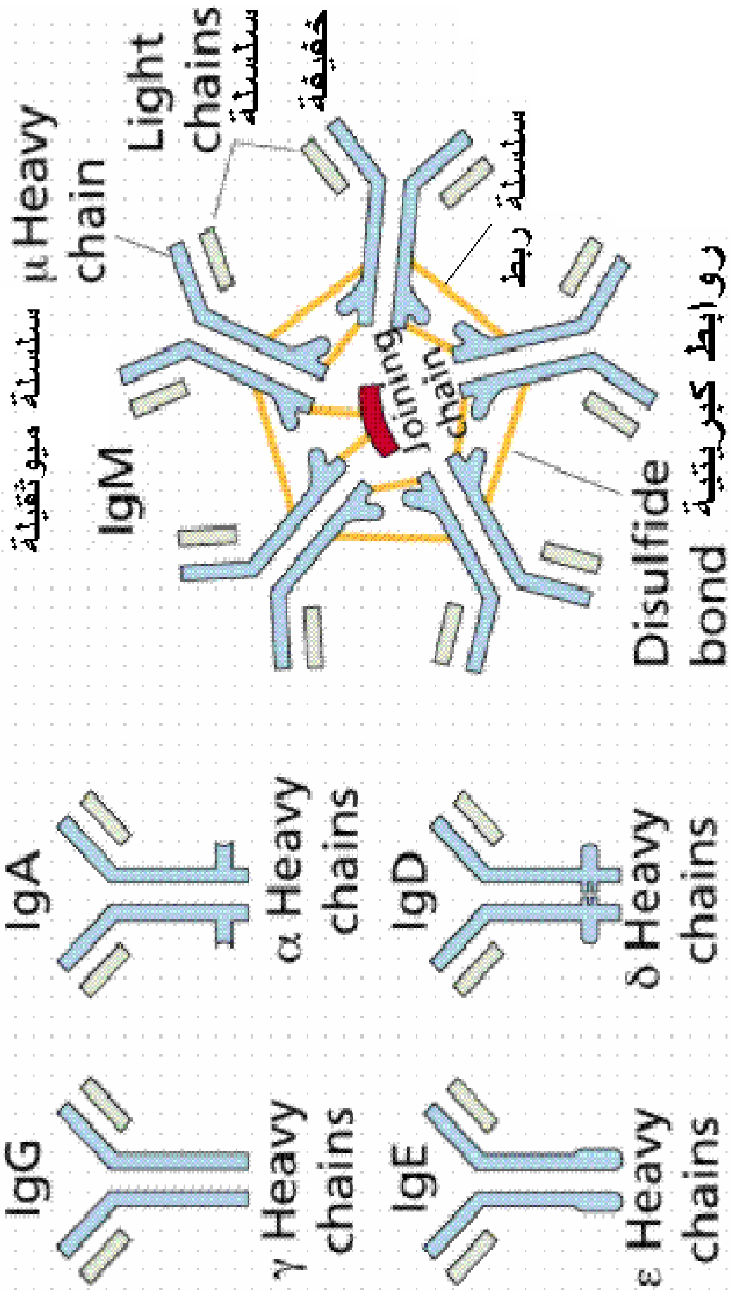
5 - الغلوبولين المناعي IgE

- يمثل حوالي 0.004 % فقط من جملة الغلوبولينات المناعية في الدم ومع ذلك فإن المصابين بارتكاسات أرجية يوجد لديهم كميات كبيرة جداً منه، وقد يظهر IgE في الإفرازات الخارجية. ولذلك أطلق عليه أول اكتشافه اسم الراجنة Reagin لعلاقته بالحساسية حيث يعمل IgE المرتبط كمستقبل للمستضد المحسس، وهذا المركب الضدي المستضدي يحرض استجابات أرجية من النمط المباشر (التأقي) عبر إطلاق وسائط.
- يتميز بأن المستضدات المحرضة على حدوث الحساسية تؤدي إلى تكوينه.

- يزداد تركيز IgE بشكل كبير أثناء الإصابة بالديدان.
- لا يعبر المشيمة ويتأثر بالحرارة.
- لا يعطي التفاعلات التي تعطيها الغلوبولينات المناعية الأخرى في الزجاج In-vitro مثل الترسيب والتراص وتثبيت المتممة.
- العمر النصفي له 1-5 أيام.
- وزنه الجزيئي 190 كيلو دالتون (KD)، (الشكلين رقم 18 و19 والجدول رقم 3).



الشكل رقم (18) : بنية الضد IgE



الشكل رقم (19) : مقارنة بين أنماط الأضداد الخمسة

الجدول رقم (3) مميزات الغلوبولينات المناعية

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
معامل التثفيل	7S	11S-7S	19S	7S	8S
الوزن الجزيئي (KD)	150	170 أو 400	900	180	190
السلسلة الثقيلة	جاما	ألفا	ميو	دلتا	أبسيلون
السلسلة الخفيفة	كابا أو لامبدا	كابا أو لامبدا	كابا أو لامبدا	كابا أو لامبدا	كابا أو لامبدا
التركيز المصلي (مغ/دل) تقريبي	1000	200	120	3	0.05
النسبة المئوية من مجموع Ig	80	13	9	2 .0	0.004
عبور المشيمة	+	-	-	؟	_
عدد تحت الأنواع	4	2	2	-	-
عدد المناطق الحيوية	4	4	5	4	5
العمر النصفي	23-21	6-5	6-5	8-2	5-1
تثبيت المتممة	+	-	+++	-	-
التراص	++	+	+++	؟	+
الترسيب	+++	+	+	؟	؟
البلعمة	+	؟	؟	-	-
البنية	جزيء وحيد	جزيء وحيد أو ثنائي	جزيء خماسي	جزيء وحيد	جزيء وحيد
تواسط الاستجابات الأرجية	-	-	-	-	+
الوجود في المفرزات	-	+	-	-	-
الطهي	+	-	-	-	-

د – الأنماط الإسوية والأليلية والذاتية

بما أن الغلوبولينات المناعية هي بروتينات فهي مستضدية وهذه الميزة تسمح بتقسيمها ثانوياً إلى : أنماط إسوية وأليلية وذاتية.

1 – الأنماط الإسوية أو المثلية Isotypes

- هي غلوبولينات مناعية يمكن تمييزها مستضدياً مع أنها توجد عند كل الناس الطبيعيين. فعلى سبيل المثال IgG و IgM هما نمطان إسويان مختلفان، حيث إن

المنطقة الثابتة من سلاسلهما H (γ, μ) مختلفة مستضدياً (الأصناف الخمسة من الغلوبولينات المناعية هي أنماط إسوية Isotypes مختلفة حيث إن سلاسلها H مختلفة مستضدياً) وبشكل مشابه IgA1, IgA2 وهما نمطان إسويان مختلفان (مستضدية المنطقة الثابتة من سلاسلها H مختلفة) والسلاسل كابا ولامبدا في السلاسل الخفيفة هي أنماط إسوية مختلفة، (تختلف مناطقها الثابتة مستضدياً أيضاً).

2 - الأنماط الأليلية Allotypes

- هي صفات مستضدية إضافية للغلوبولينات المناعية، تختلف بين الأشخاص. وهي تختلف لأن المورثات التي ترّمزْ السلاسل الثقيلة والخفيفة عديدة الأشكال، والأشخاص يمكن أن يحملوا أليلات (صنوات) مختلفة. فالسلسلة الثقيلة من النمط غاما لها نمط أليلي Allotype يدعى Gm سببه اختلاف في حمض أو حمضين أمينيين مما يؤمن مستضدية مختلفة للجزيء. يرث كل شخص مورثات أليلية مختلفة ترمز لحمض أميني أول أو ثان في الموقع Gm.

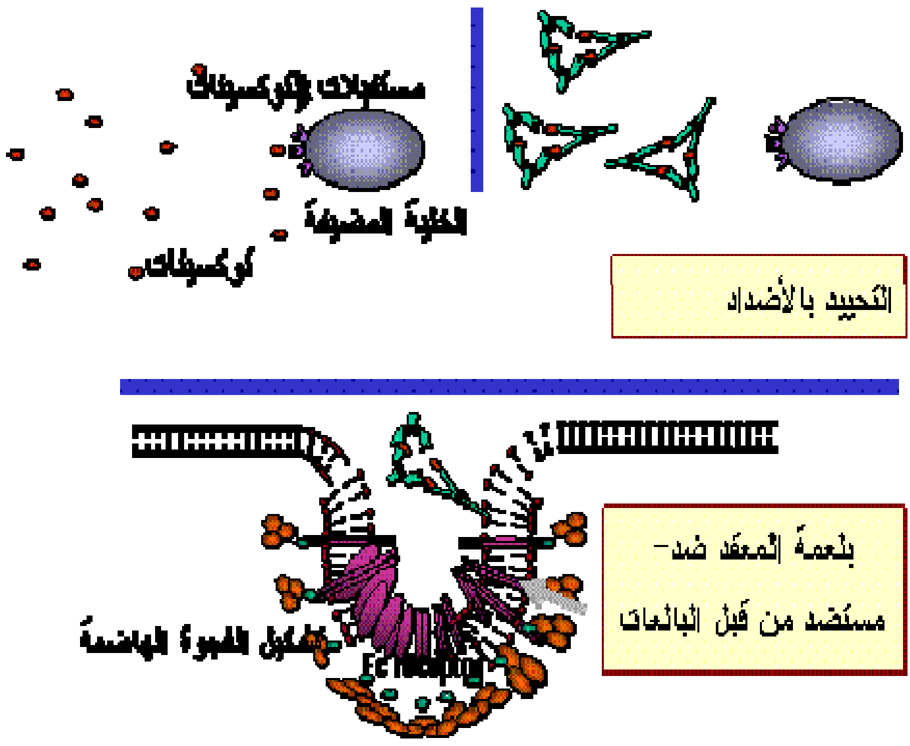
3 - الأنماط الذاتية Idiotypes

- هي المحددات المستضدية للمنطقة مفرطة التغير، يدعى أي من محددات المستضد هذه باسم الجزء الذاتي وكل جزء ذاتي خاص بالجزء V من الغلوبولين المناعي الذي تنتجه نسيلة خاصة من الخلايا المنتجة للأضداد. لا تتفاعل الأضداد المضادة للنمط الذاتي إلا مع الجزء V من الغلوبولين المناعي الخاص الذي حرض على تشكيلها. تستخدم نظرية الشبكة بالتنظيم المناعي الأضداد للنمط الذاتي كمنظم إيجابي وسلبي. وبما أن الضد يستطيع التفاعل مع الموقع الرابط للمستضد فهو يمكن أن يقلد المستضد ويحرض تمايز الخلايا البائية كما أنه يستطيع كبته.

هـ- الوظائف الهامة للغلوبولينات المناعية

تتضمن وظيفة الغلوبولينات المناعية بشكل عام :

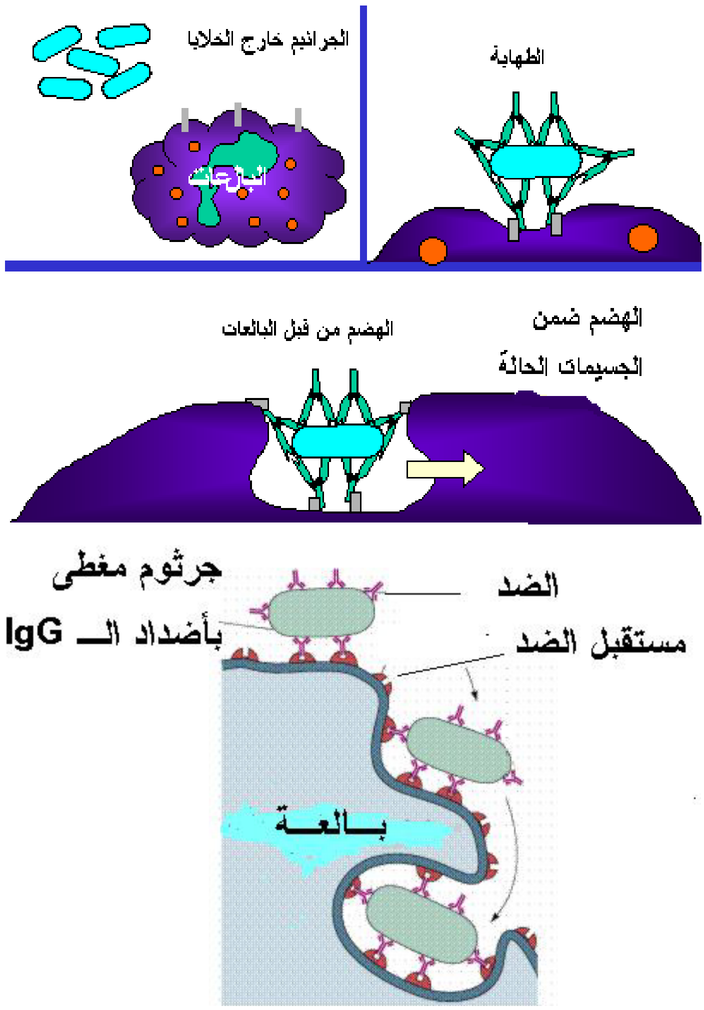
- الربط أو الإتحاد مع المستضدات بشكل نوعي حيث يرتبط كل ضد بمحدد مستضدي واحد. وهذا الارتباط هو من أولويات وظيفة الأضداد وهو الذي يضفي صفة حماية الجسم لاحقاً.
- محاولة التفاعل مع المواد السامة كي تساعد على بلعمتها لتبطل مفعولها وتسمى مضادات التسمم Antitoxin. وهذا مايسمى بالتحييد Neutralization حيث ترتبط الأضداد السابحة بالتوكسينات (السموم) قبل أن ترتبط الأخيرة بخلايا المضيف، ثم تتشكل فجوة بلعمية حول المعقد المناعي (أَضداد + توكسينات عن طريق ارتباط Fc على مستقبل البالعات تمهيداً لهضمه (الشكل رقم20).



الشكل رقم (20) : تحييد التوكسينات بالأضداد وتحضيرها للهضم .

- التفاعل مع المستضدات لترسيبها وتسمى المترسبات Precipitin.
- تساعد على تكتل الخلايا وتسمى المتراصات أو المتلازنات Agglutinin.

- تتحد مع المستضدات المتواجدة على سطح الخلايا مهيئة إياها لعملية هدمها والتهامها وتسمى الطاهيات أو الأوبسينات Opsinens، حيث تلتصق الأضداد الطاهية (الطاهيات) بالجراثيم من طرف وتلتصق بالطرف الآخر بالبالعات لتقوم الأخيرة بالبلعمة والحل ضمن حويصلات البالعات (الشكل رقم 21).



الشكل رقم (21) : الطهاية من قبل الأضداد .

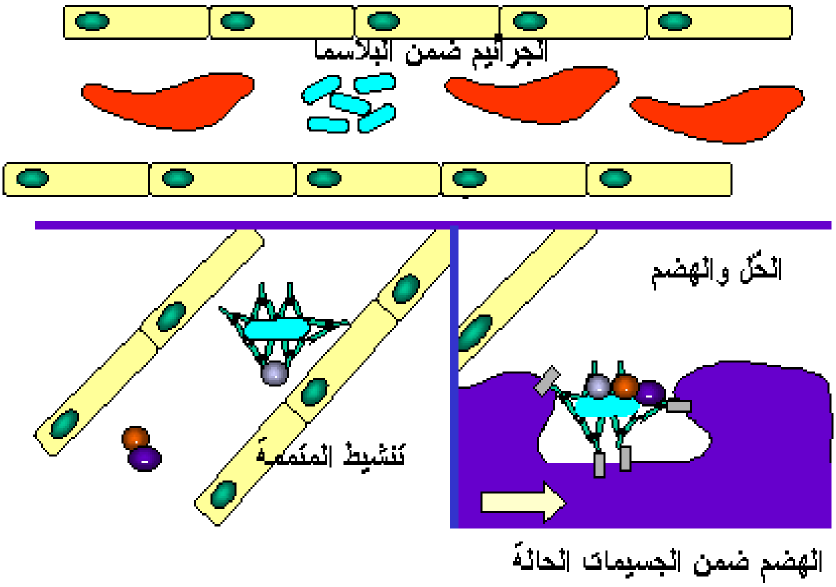
الجدول رقم (4) : أهم وظائف الغلوبولينات المناعية .

الغلوبولين	الوظائف الرئيسية

المناعي	
IgG	❖ يطهي الجراثيم مما يجعل بلعمتها أسهل. ❖ يثبت المتممة مما يعزز قتل الجراثيم. ❖ يعدل الذيفانات الجرثومية والفيروسات. ❖ يعبر المشيمة
IgA	❖ يمنع IgA الإفرازي التصاق الجراثيم والفيروسات بالأغشية المخاطية. ❖ لايثبت المتممة.
IgM	❖ ينتج في الاستجابة البدئية للمستضد. ❖ يثبت المتممه ولا يعبر المشيمة. ❖ يوجد على سطح الخلايا البائية وفي المصل.
IgD	❖ غير معروف. ❖ يوجد على سطح العديد من الخلايا البائية وفي المصل
IgE	❖ يتوسط فرط الحساسية المباشرة بإحداث إطلاق الوسائط من الخلايا البدينة والأسسة لدى التعرض لمؤرج (لمحسس)

❖ تقوم بتحليل الخلايا المستضدية وتسمى المحلات Lysins.

❖ تنشيط المتممة من خلال تنشيط C3 الذي ينشط بارتباط الضد مع المستضد حيث تقوم المتممة بحل الجدار الخلوي للجراثيم وحلها (الشكل رقم 22). ويلخص الجدول رقم (4) وظائف الغلوبولينات المناعية.



الشكل رقم (22) : تنشيط المتممة بارتباط الأضداد مع المستضدات .

و- تشكل الأضداد

تُنْتَجُ الأضداد من خلايا لمفاوية تسمى بالخلايا البائية B-Cells التي تنشأ أساساً من الخلايا الأصلية لنقي العظم، وتعاني خلال تشكلها تغيرات كثيرة (شكلية ووظيفية). وفي النهاية تتشكل الخلية البائية المحفزة Stimulated B-cell، وتتوضع الأضداد على سطح الخلية البائية مرتبطة بالخلية (تمتلك كل خلية ضداً خاصاً بها).

وعندما يدخل للمتعضية مستضد فإن الضد النوعي يتعرف عليه مما يساعد على تحريض الخلية البائية، بعدئذ يرتبط الضد والمستضد على سطح الخلية B بأمكنة محددة على الـ Fab (وهي منطقة من الغلوبولين المناعي مسؤولة عن الاتحاد مع المستضد) لجزيء

الغلوبولين المناعي مما يؤدي إلى تحريض الخلية البائية على الانقسام وبالتالي تشكيل مستعمرة من الخلايا البائية (تكفي خلية بائية فقط للتعرف على المستضد حتى تعطي الإيعاز لتحرير المستعمرة).

تتطور خلايا المستعمرة المتشكلة إلى خلايا بلازمية تفرز بدورها الأضداد وتطرحها في الدم. أما المستضد الذي يدخل إلى جسم المتعضية فيحرض على تكاثر الخلايا اللمفاوية وعلى إنتاج الأضداد، ويرتبط بعدد المواضع والمواقع التي يمكن التعرف عليها لكل مستضد بعد دخول المستضد إلى الجسم، وهي خاصة بشكل المتعضية وبالتالي يمكن في شروط محددة وحسب الحاجة أن نُمَنِّع عدة حيوانات بمستضد معين بهدف الحصول على ضد جيد.

ومن القواعد الأساسية لإنتاج الأضداد الانتظار أربعة أسابيع على الأقل بعد حقن الحيوان بالمستضد المراد إنتاج أضداده، يحتاج الجسم هذا الوقت لمعرفة المستضد من قبل الخلايا اللمفية البائية ومن أجل إنتاج الغلوبولينات المناعية المسؤولة عن تركيز الأضداد في المصل.

وتتعلق مدة إنتاج الأضداد لأي متعضية ممنعة بنوعية المستضد وبنوع الحيوان الممنع. وتسير عملية إنتاج الأضداد تصاعدياً من أربعة إلى ستة أشهر من بداية التمنيع وخلال هذه الفترة يمكن إجراء التجارب المناسبة.

1 - الأضداد متعددة النسيلة Polyclonal Antibodies

تنتج الأضداد متعددة النسيلة من خلايا مختلفة، وهي متباينة كيميائياً ومناعياً وتتفاعل مع المحددات المستضدية Epitopes المختلفة على المستضد، ويتم الحصول عليها بحقن المستضد تحت الأدمة أو تحت الجلد (بشكل خاص حقن غشاء البريتوان أو عضلة لبد القدم) بشكل متكرر في حيوان التجربة (الفأر أو الأرنب أو الماعز أو الحصان، الخ. . .)، وبعد ذلك يفصد دم الحيوان للحصول على المصل المحتوي على الأضداد.

تعتمد كمية المستضد المحقون على حجم الحيوان، فمثلاً تتراوح كمية المستضد عند الحيوانات الصغيرة بين 0.1 مل و0.5 مل.

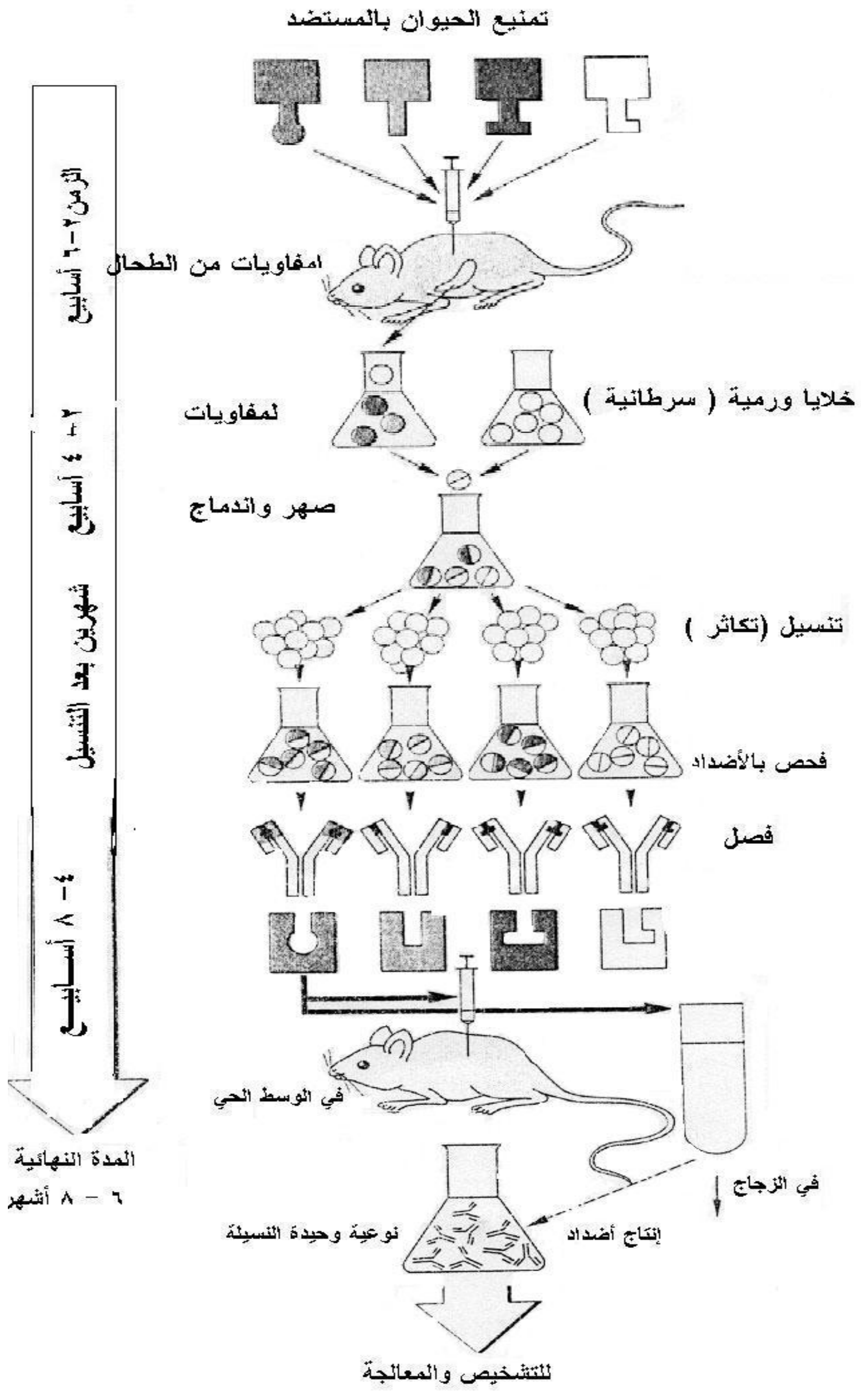
2 – الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal Antibodies

تنتج الأضداد وحيدة النسيلة من سلالة الخلايا البلازمية وهي متشابهة كيميائياً ومناعياً وتتفاعل مع محددة ذاتية Epitope نوعية لمستضد محدد، ويستخدم الفأر بشكل عام في إنتاجها.

وهذه الأضداد نوعية جداً ويتم الحصول عليها من نسيلة واحدة من الخلايا البائية المهجنة والتي حفزت ضد مستضد واحد.

ويتم إنتاج الأضداد وحيدة النسيلة عن طريق حقن الفأر بمستضد محدد لعدة مرات من أجل تحفيز الخلايا البائية للتحول إلى خلايا بلازمية منتجة للأضداد، تؤخذ هذه الخلايا من طحال الفأر وتمزج مع خلايا سرطانية من فأر آخر بوجود مادة كيميائية بولي ايتلين غليكول (PEG) تساعد على دمج الخليتين البلاسمية والسرطانية، وبعد التخلص من الخلايا البلازمية والسرطانية غير المندمجة مع بعضها البعض وذلك بوجود وسيط من مزيج الهيبوكزانتين HypoxanthineH والامينوبترين AminopterineA والتيميدين T Thymidine (HAT)، تبقى الخلايا الهجينة (الهبريد) Hybrid cells.

تستطيع كل خلية من الخلايا الهجينة Hybrid cells أن تنقسم لتعطي نسيلة قادرة على تكوين كمية كبيرة من الأضداد النوعية وحيدة النسيلة والتي تتحد مع مستضد واحد، كما هو موضح في الشكل رقم (23).



الشكل رقم (23) : إنتاج الأضداد وحيدة النسيلة .

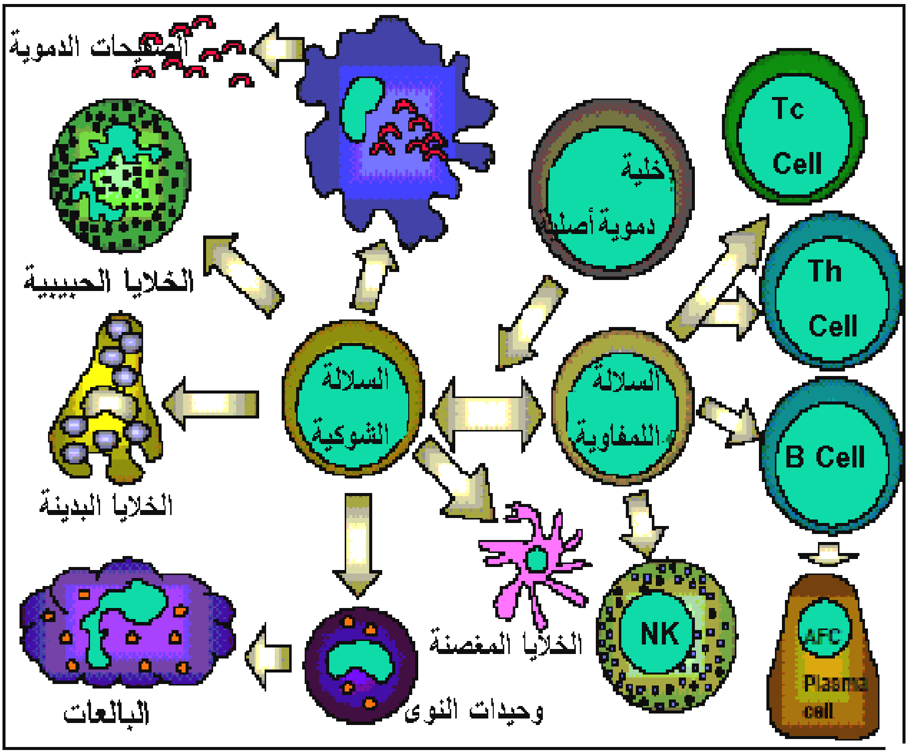
الفصل السادس

المناعة المتواسطة بالخلايا
Cell-mediated immunity

أولاً – الخلايا الفاعلة في المناعة الخلوية المكتسبة

تشتمل الخلايا الفاعلة في المناعة المكتسبة الخلوية على :

- **السلالة اللمفاوية** وتشمل :
  - **اللمفاويات التائية** (المرتبطة بالتيموس T –Cells).
  - **اللمفاويات البائية** (B – Cells).
  - **القاتلات الطبيعية** Natural Killer (NK-cells).
- **السلالة الشوكية** وتشمل :
  - **وحيدات النوى** Monocytes، **والبالعات الكبيرة** Macrophages.
  - **خلايا لانغرهانس** Langerhans cells.
  - **الخلايا المغصنة** Dendritic cells.
  - **الخلايا الحبيبية** : Granolocytes (الحمضات والأسّات والمعتدلة).
  - **الخلايا العارضة للمستضدات** Antigen presenting cells.
  - **الخلايا المصورية أو البلازمية** Plasma cells (الشكل رقم 24) 0



الشكل رقم (24) : يمثل تمايز أرومة الخلايا الدموية إلى سلالتين لمفاوية وشوكية. اللمفاوية تتمايز إلى التائيات والبائيات وخلايا قاتلة. تتمايز التائيات في التيموس بينما تتمايز البائيات في كبد الجنين ونقي العظام. تعطي البائيات بدورها الخلايا البلازمية المسؤولة عن تصنيع الأضداد. تتمايز السلالة الشوكية إلى خلايا مغصنة وحيدات النوى والبالعات والخلايا البدينة والخلايا المحببة (الأسات والحمضات والمعتدلة).

آ – الخلايا العارضة للمستضدات Antigen presenting cells (APC)

- تشتمل الخلايا العارضة للمستضدات (APC) على البلاعم (البالعات macrophage ووحيدات النوى وبعض خلايا الجهاز البطاني مثل خلايا كوبفر Kupffer cells في الكبد وخلايا الدبق الصغير microglial cells في الجهاز العصبي.
- تستطيع هذه الخلايا أن تحّيد وتُبلعم وتطهي الجسم الغريب في داخلها ثم تعرضه أو تعرض أجزاء منه على سطحها.

- تملك على سطحها بعض المستقبلات الهامة في عملية البلعمة مثل مستقبلات C3b (الطاهية) وFc.
- تفرز هذه الخلايا الإنترلوكين-1 (IL-1).

ب - الخلايا اللمفاوية Lymphocytes cells

- وهي نوعان : اللمفاويات البائية B واللمفاويات التائية T.

1 - الخلايا اللمفاوية التائية T

تمثل هذه الخلايا 80% من اللمفاويات الموجودة في الدم وتتطور وتتمايز هذه الخلايا في التوتة أو التيموس وتتخصص إلى أنواع وذلك بتكوين مستقبلات معينة على سطحها مثل عناقيد التمايز (Clusters of differentiation(CD) ومعقدات التوافق النسيجي الكبير (Major Histocompatibility Complex (MHC)، أما وظائف هذه الخلايا فتقسم إلى :

- **الوظيفة الفاعلة** : حلّ الخلايا المخموجة بالفيروسات Cytolysis وكذلك الخلايا الورمية كما تفرز اللمفوكينات Lymphokines.
- **الوظيفة التنظيمية** : تنظم عمل الخلايا الأخرى من خلايا الجهاز المناعي.
- كما **تقسم الخلايا التائية حسب** مجموعة المستقبلات المسماة **عناقيد التمايز** (CD) إلى مجموعتين :

☆ **الخلايا التائية المساعدة T-helper** : ويوجد على سطحها CD2 وCD3 وCD4 وتشكل هذه الخلايا 65% من مجموع الخلايا التائية ولها علاقة مع معقدات التوافق النسيجي الكبير من الصف الثاني (MHC II). وهي مجموعتان :

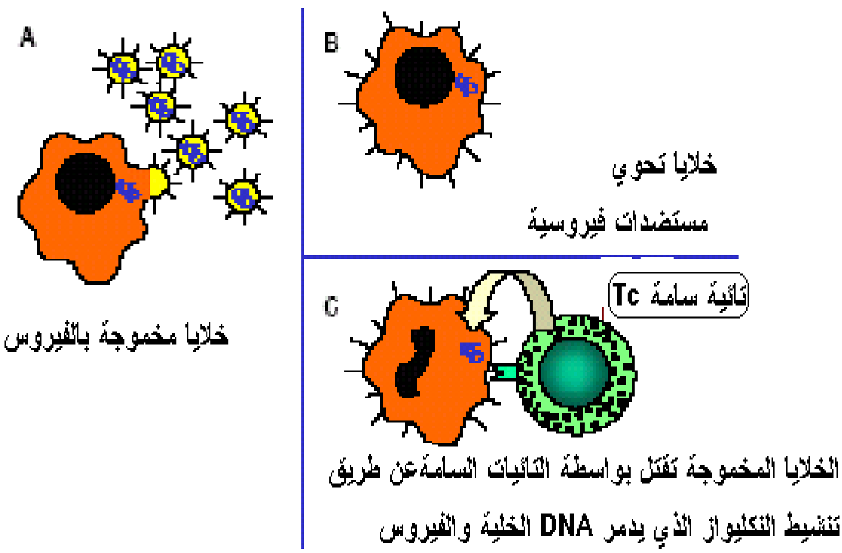
- **Th1** التي تناط بها وظيفة تعطيل مسببات المرض داخل الخلايا عن طريق الفجوات.

- **Th2** التي يناط بها تنظيم اصطناع الأضداد من قبل البائيات.

- **الخلايا التائية الكابتة أو المثبطة** T- suppressor : وتسمى أحياناً السامة Cytotoxic (Tc) وعليها المستقبلات CD2 وCD3 وCD8.

- أي أن الفرق بين المجموعتين هو CD4 في الخلايا التائية المساعدة وCD8 في الخلايا السامة (Tc)، وتشكل هذه الخلايا 35% من مجموع الخلايا التائية ولها علاقة مع معقدات التوافق النسيجي الكبير من الصف الأول (MHC I).

عندما تتنشط هذه الخلايا فإنها تقوم بقتل الخلايا المخموجة لتمنع الفيروسات من التنسخ (التكاثر) داخل الخلايا (الشكل رقم 25).



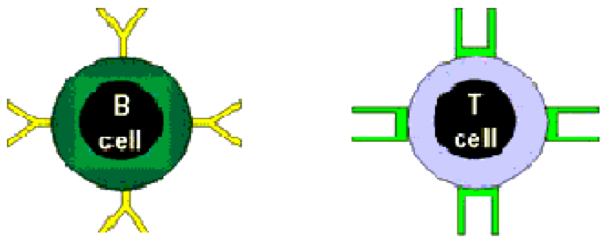
الشكل رقم (25) : آلية دفاع الجسم ضد الخمج الفيروسي داخل الخلايا .

يوجد أيضاً على سطح الخلايا T مستقبلات خاصة أخرى تسمى مستقبلات خلايا T T- Cells- Receptors (TCR) وقد يوجد مستقبلات لـFc وكذلك لـC3b.

2 - الخلايا اللمفاوية البائية B

تمثل حوالي 5-15% من الخلايا اللمفاوية في الدم ويوجد على سطحها جزيئات الغلوبولينات المناعية السطحية (SIg) Immunoglobulin Surface وتقسم إلى مجموعات حسب نوع الغلوبولين المناعي على السطح. لهذه الخلايا القدرة على التحول من مفرز لنوع معين من الغلوبولينات المناعية إلى نوع آخر. عندما يتحد المستضد على سطح الخلية البائية تحدث عملية تغطية له بجزء من الخلية وتنتهي العملية باحتوائه داخل الخلية وهذه الصفة تنفرد بها الخلايا البائية وتتحول الخلايا البائية في النهاية إلى الخلايا المصورية أو البلازمية.

يوجد على سطح الخلية البائية (بجانب الغلوبولينات المناعية) مجموعة كبيرة من المستقبلات الأخرى مثل CD19 وCD20 وCD21 وC3d ... يفقد معظمها عند تحول الخلية البائية إلى الخلايا المصورية أو البلازمية (الشكل رقم 26).



الشكل رقم (26) : الفرق بين مستقبلات الخلايا التائية والبائية

جـ- الخلايا المصورية أو البلازمية Plasma cells

وهي الخلايا اللمفاوية البائية بعد التحول حيث تصبح قادرة على إفراز الأضداد وطرحها في الدم.

د - الخلايا القاتلة الطبيعية Natural Killer cells (NK)

وهي خلايا لمفاوية كبيرة ومحببة توجد في الدم وليست بحاجة إلى منبه تمنيعي Immunologic stimulus. وهذه الخلايا سامة لأهداف كثيرة مثل الخلايا المخموجة بالفيروسات والخلايا الورمية وهي غير محددة بمجموعات معقد التوافق النسيجي الكبير أي أنها تستطيع أن تهاجم خلايا دون وجود المعقد (MHC) مثل خلايا T.

هـ - الخلايا البيضاء المحببة Granular leukocytes

تشتمل على الخلايا البيضاء المعتدلة (العدلات Neutrophyles) والحامضية (الحمضات Eiosinophyles) والأساسية (الأسسات Basophyles) وجميع هذه الخلايا لها القدرة على أن تتسلل من الشعيرات الدموية خارجة إلى ما بين خلايا الأنسجة المختلفة، وتلعب دوراً مهماً في عملية الالتهاب.

تقوم العدلات بلعمة الجسيمات الغريبة وخاصة إذا كانت مغلفة بالأضداد أو عناصر المتممة.

أما وظيفة الحمضات فتتضمن قتل الجراثيم التي تهاجم الأنسجة وذلك بإفراز محتوياتها السامة لهذه الجراثيم كما تلعب دوراً في العملية الأرجية.

يوجد على سطح الخلايا الأسسة والخلايا البدينة Mast cells مستقبلات الـFc للأضداد من النمط IgE بمعنى أنها تستطيع الاتحاد مع هذه الأضداد، فإذا حدث هذا الاتحاد عن طريق وجود مادة مؤرجة، فإنها تحفز هذه الخلايا على إفراز الهيستامين ومواد أخرى لها نشاط حيوي مؤدية إلى المظاهر الأرجية.

ثانياً – المستقبلات والواسمات الموجودة على سطح خلايا الجهاز المناعي

أثناء تمايز الخلايا اللمفاوية وخاصة اللمفاوية التائية والبائية يتكوّن على سطوحها بعض المجموعات الكيميائية التي يمكن بوساطتها تمييز الخلايا عن بعضها،

لذلك تعتبرهذه المجموعات الكيميائية واسمات لهذه الخلايا إضافة لما لها من دور هام جداً في تقسيم هذه الخلايا إلى مجموعات ذات وظائف خاصة ومميزة وهذه المستقبلات هي :

- مجموعات عناقيد التمايز(CD) Clusters of differentiation.
- معقدات التوافق النسيجي الكبير Major Histocompatibility Complex (MHC).

آ – مجموعات عناقيد التمايز (CD) Clusters of differentiation

تنشأ الخلايا اللمفاوية سواء اللمفاوية التائية أو البائية من خلية جذعية Stem cell وتمر بمراحل تطورية متعددة لتصل إلى الخلية البالغة Mature cell التي تقوم بوظائفها بشكل كامل. المراحل التطورية للخلايا التائية تتم في التوتة أو التيموس أما بالنسبة للخلايا البائية فتتم في نقي العظام.

تظهر على سطح الخلايا أثناء تطورها بعض المجموعات الكيميائية وأهمها مجموعة البروتينات السكرية على شكل تجمعات عنقودية Clusters أطلق عليها عناقيد التمايز Clusters of differentiation واختصاراً رمز (CD) واستطاع الباحثون معرفة التركيب الكيميائي لهذه العناقيد، ووجد منها أنواع مختلفة أعطيت أرقاماً منها CD 2 و CD 3 و CD 4 و CD 8.

لقد وجد أن هذه المجموعات الكيميائية تعمل في الغالب كمستقبلات على سطح الخلايا اللمفاوية وأول هذه المجموعات اكتشافاً هو CD2 بسبب جذبه لكريات الخروف الحمراء إلى الخلايا اللمفاوية للإنسان مما يؤدي إلى ارتصاص خلايا الخروف على بعض الخلايا اللمفاوية على شكل زهيرة (Rosette)، ووجد أن الخلايا التي ترتص عليها هي الخلايا التائية ولا ترص خلايا أخرى، أي لا ترتص مع الخلايا اللمفاوية البائية ويعود السبب في ذلك لوجود مستقبلات على هذه الخلايا أطلق عليها اسم مستقبلات الخلايا الحمراء للخروف SRBC Receptor of sheep RBCs وبعد ذلك تبيّن أنها تنتمي

لمجموعة كبيرة من البروتينات السكرية وأطلق عليها عناقيد التمايز CD وأعطيت الرقم CD2، ثم توالى اكتشاف وتمييز المجموعات الأخرى من مجموعات عناقيد التمايز CD وأهمها :

- CD2 : وهي الواسمة الكلاسيكية للخلية T (تستعمل للكشف عنها بعمل الزهيرات مع الكريات الحمراء للخروف).
- CD3 : وهي مكونة ضمن المستقبلة المستضدية العامة للخلايا T .T-Cell antigen receptor
- CD4 : تعمل كمستقبلة لمعقدات التوافق النسيجي الكبير من الصف الثاني (MHC II).
- CD8 : تعمل كمستقبلة لمعقدات التوافق النسيجي الكبير من الصف الأول ((MHC I.
- CD28 : تعمل كمستقبلة للبروتين B7 الذي يعمل كإشارة تميمة التنبيه لتنشط البائيات العارضة للمستضدات.

تقسم الخلايا التائية حسب مجموعة المستقبلات المسماة عناقيد التمايز (CD) إلى مجموعتين :

- الخلايا التائية المساعدة T- helper : ويوجد على سطحها CD2 وCD3 وCD4.
- الخلايا التائية الكابتة أو المثبطة T- suppressor : وتسمى أحياناً السامة للخلايا Cytotoxic (Tc) وعليها المستقبلات CD2 وCD3 وCD8.

أما الخلايا البائية فتملك على سطحها بعد تمايزها في نقي العظام مستقبلات من البروتينات السكرية وقد أعطيت الأرقام CD19 وCD20 وCD21 إضافة إلى المستقبل الخاص بها وهو الـIgM.

بجانب ذلك تملك أيضاً مستقبلات أخرى لعناصر المتممة مثل مستقبلة C3d، C4b، C3b، C1 ...

ب - معقدات التوافق النسيجي الكبير

Major Histocompatibility Complex (MHC)

يوجد على سطح خلايا أي إنسان مجموعة من المستضدات التي تميز هذا الإنسان عن غيره، حيث تختلف عن أعضاء النوع نفسه، ويطلق على هذه المستضدات اسم معقدات التوافق النسيجي الكبير MHC التي تسمى مستضدات الكريات البيضاء الإنسانية Human Leukocytes Antigen (HLA).

يرث الإنسان هذه المستضدات عن طريق مجموعة من المورثات التي توجد على قطعة صغيرة من الذراع القصير من الصبغي رقم 6 حيث ترّمز هذه المورثات لهذه المستضدات. يمتلك كل شخص نمطين أحاديين أي مجموعتين من هذه المورثات إحداهما على الصبغي 6 من الأب والأخرى على الصبغي 6 من الأم. وهذه المورثات شديدة التنوع ولكن الشخص لا يرث إلا مورثة واحدة على كل موقع من كلٍ من الأبوين، وبالتالي لا يمكن أن يصنع أكثر من بروتيني الصف الأول والثاني على كل موقع مورثي. إن تعبير هذه المورثات متعادل السيادة (سيادة مشتركة) أي تنتج البروتينات التي ترمز لها المورثات الأبوية، ويستطيع كل شخص أن يصنع بمقدار 12 بروتيناً HLA : 3 على مواقع الصف الأول؛ و3 على مواقع الصف الثاني على كلٍ من الصبغيين.

ووجد صفان من معقد التوافق النسيجي هما : الصف الأول (MHC-I) أو (HLA-I)؛ والصف الثاني (MHC-II) أو (HLA-II)، ويوجد بينهما موقع ثالث يدعى أحياناً الصف الثالث (MHC-III). يحوي هذا الموقع العديد من المورثات الهامة مناعياً وهي العامل المنخر للورم TNF والسم اللمفي LT وهما مركبان من السيتوكينات ومكوني متممة هما C2 وC4.

1 - صنفا أو صفا معقد التوافق النسيجي الكبير

1-1- الصف الأول (MHC-I) أو (HLA-I) :

هي غليكوبروتينات موجودة على جميع الخلايا ذات النواة، تمثل بثلاث مورثات HLA-C, HLA-B, HLA-A ولكل مستضد أشكال متعددة Polymorphic (C=22, B=52,A=24).

يتألف الصف الأول من معقد التوافق النسيجي من سلسلتين ببتيديتين هما :

- **السلسلة ألفا الثقيلة** المرّمزة (المشفرة) لمعقد التوافق النسيجي، وزنها الجزيئي 43 كيلودالتون. وتتألف من ثلاث مناطق محددة : ألفا-1؛ وألفا-2؛ وألفا-3.
- **السلسلة بيتا الخفيفة** غير المرّمزة لمعقد التوافق النسيجي وزنها الجزيئي 12 كيلودالتون أو ماتسمى بالميكروغلوبولين بيتا-2.

كما يحوي معقد التوافق النسيجي من الصف الأول أربع مناطق مختلفة هي :

- **منطقة ربط الببتيد** : وتتشكل من مناطق الفا-1 والفا-2، لتشكل أرضية لشريط بيتا ثماني الأسس له جداران متعاكسان موازيان لحلزون ألفا (لأن كلاً من الفا-1 والفا-2 يتألف من شريط بيتا رباعي وحلزون ألفا مفرد). يتوضع الببتيد الغريب المؤلف من 8 – 10 حموض أمينية ضمن هذه الأرضية، ونظراً لتنوع الحموض الأمينية، فإن هذه المنطقة تأخذ عدة أشكال فراغية تستطيع التكيف مع جميع أشكال الببتيدات.
- **منطقة مشابهة للغلوبولين المناعي** : وتتألف من ألفا-3، تتجلى أهميتها بأنها المنطقة التي تتعرف عليها المستقبلة CD8 الموجودة على التائيات السامة وبالتالي الارتباط بمعقد التوافق النسيجي الحاوي للببتيد.
- **منطقة النقل عبر الغشاء الخلوي** : وهي عبارة عن امتداد من 25 حمض أميني تقريباً عبر الغشاء الخلوي.

❖ **منطقة الستوبلاسما** : 30 حمضاً أمينياً ذات نهايات كربوكسيلية تنغرس ضمن ستوبلاسما الخلية (الشكل27).

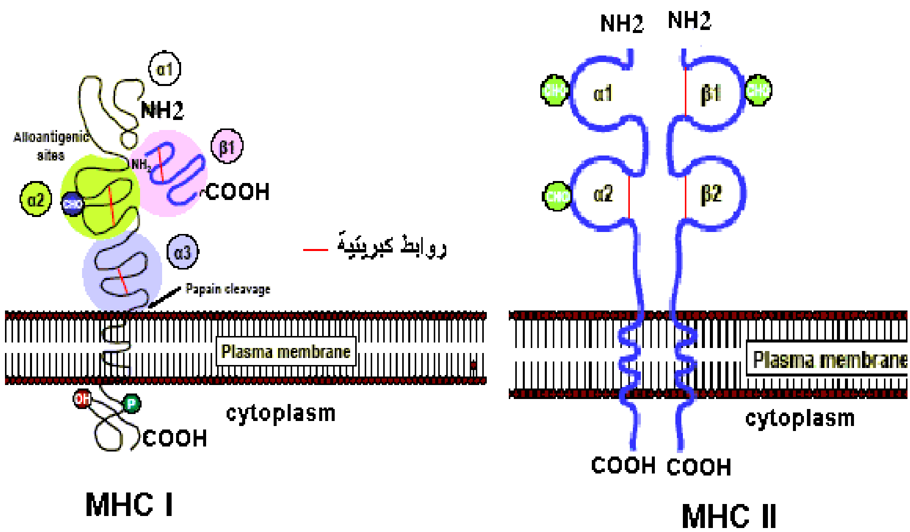
1-2- *الصف الثاني (MHC-II) أو (HLA-II) :*

يتألف من سلسلتين بروتينيتين مختلفتين هما سلسلة ألفا وزنها الجزيئي 34 كيلو دالتون وسلسلة بتا وزنها الجزيئي 28 كيلو دالتون، ويمتلك أربع مناطق مختلفة هي :

❖ **منطقة ربط الببتيد** : تتشكل من تفاعل سلسلتي ألفا-1 وبيتا-1.

❖ **منطقة مشابهة للغلوبولين المناعي** : وتتألف من ألفا-2 وبيتا-2، تتجلى أهميتها بأنها المنطقة التي تتعرف عليها المستقبلة CD4 الموجودة على التائيات المساعدة وبالتالي الارتباط بمعقد التوافق النسيجي الحاوي على الببتيد.

❖ **منطقة النقل عبر الغشاء الخلوي ومنطقة الستوبلاسما** : مشابهة بالبنية والوظيفة لمعقد التوافق النسيجي الصف الأول الشكل رقم (27).



الشكل رقم (27) معقد التوافق النسيجي الكبير الصف الأول والصف الثاني.

يتمثل معقد التوافق النسيجي من الصف الثاني بثلاث مورثات هي HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR وترمز لمستضدات عديدة الأشكال (DP=6, DQ=9, DR=20)، توجد هذه المستضدات على سطح البالعات الكبيرة macrophage والخلايا البائية والخلايا التائية المنشَطَة وبعض الخلايا العارضة للمستضدات (APC).

2 – أهمية معقدات التوافق النسيجي الكبير في المناعة

بما أن جزيئات المعقد MHC مرتبطة بغشاء الخلية وغير منحلة فإن التائيات تستخدمه في عملية ربط الخلية العارضة للمعقد معها وبالتالي التعرف على مايحمله المعقد من الببتيدات. ولمعقدات التوافق النسيجي أهمية قصوى في العملية المناعية فالتعرف على المستضدات بوساطة اللمفاويات التائية ممكن فقط بوجود MHC.

تستطيع الخلايا التائية المساعدة عن طريق CD4 كذلك التعرف على المستضدات الخارجية مثل الجراثيم، حيث تتعامل معها الخلايا البالعة وتعرض مستضداتها على السطح مع أو بجانب MHC-II ولا يحدث هذا التعرّفْ إلا إذا وجد MHC-II، أي أن فعالية الخلايا التائية المساعدة بوجه عام تعتمد على التعرف على المستضد الموجود على الخلايا المقدمة للمستضد ووجود الصف الثاني من بروتينات المعقد (الذات) على هذه الخلايا.

إن هذه الحاجة للتعرف على المستضد بالترافق مع بروتينات المعقد النسيجي الكبير الذاتي تدعى تقييد MHC.

تستطيع الخلايا التائية السامة للخلايا عن طريق CD8 التعرف على المستضدات إذا كانت بجوار MHC-I فقط أي تستجيب الخلايا التائية السامة للمستضد المترافق مع بروتينات الصف الأول من المعقد وهكذا فإن الخلايا التائية السامة التي تقتل الخلايا المخموجة بالفيروسات لن تقتل خلية مخموجة بنفس الفيروس ما لم تُظْهِرُ أيضاً نفس الصف من البروتينات.

وقد حددت هذه الملاحظة باستخدام حيوانات مستولدة داخلياً وذلك بخلط خلايا مخموجة بالفيروس والخلايا التائية السامة للخلايا الحاملة للصف الأول من البروتينات المختلفة ومراقبة عدم حدوث قتل الخلايا المخموجة بالفيروس.

ونلاحظ أن الخلايا التائية لا تتعرف إلا على المستضدات المرتبطة بسطح الخلايا بينما تستطيع الخلايا البائية التعرف على المستضدات المنحلة التي تتفاعل مع مستقبلات الغلوبولين المناعي.

3 –دور معقد التوافق النسيجي في الاستجابة المناعية

تتسلل بعض الجراثيم إلى داخل الجسم قبل إنتاج الأضداد، وهنا تكون الأضداد سابحة بالدم وتصل لكافة النسج إلا أنها لا تدخل إلى داخل الخلايا.

هناك آلية لكشف الخمج داخل الخلايا وهي مؤلفة من خطوتين :

تنبيه الجهاز المناعي بطريقة ما إلى أن خلايا معينة قد أخمجت؛ وتحريك خلايا خاصة تتعرف على الخلايا المخموجة وتزيل الخمج.

الخطوة الأولى :

تنبيه الجهاز المناعي بأن خلايا معينة قد أخمجت : ينقل معقد التوافق النسيجي MHC قطعاً (شدفاً) من ببتيدات الجرثوم (عندما يتجزأ البروتين يتحول إلى ببتيدات) إلى سطح الخلية.

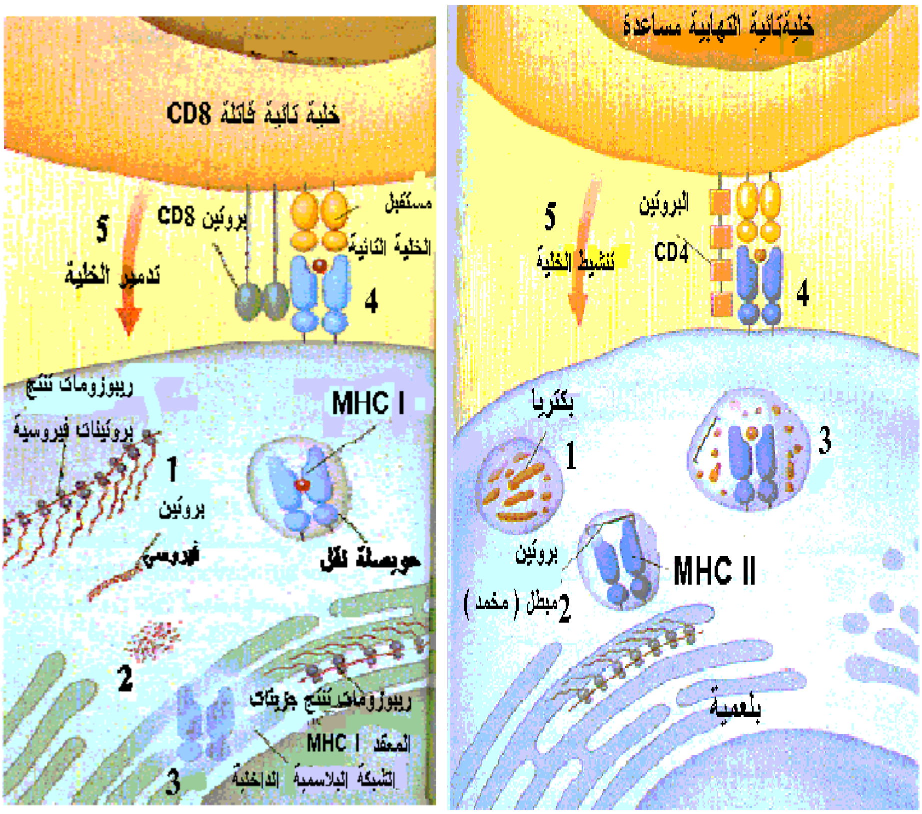
- معقد التوافق النسيجي له صفان كما مرّ معنا MHC I , MHC II، توجد معقدات الصف الأول على سطح خلايا الجسم كافة بينما تتواجد جزيئات الصف الثاني على خلايا الجهاز المناعي فقط.
- لكل جزيء من المعقد MHC أخدود عميق، يترابط بداخله ببتيد قصير أو شدفة بروتين، ولا يشكل الببتيد جزءاً من المعقد وإنما يرتبط به فقط. وجود الببتيد الغريب ينبه الجهاز المناعي بأن الخلية عارضة الببتيدات مخموجة.

الخطوة الثانية :

وتتضمن آليات عرض المستضدات الغريبة :

- عندما يدخل مستضد غريب إلى داخل الخلية (فيروس مثلاً)، فإنه يصل إلى مستوى العصارة الخلوية وهناك يقطع إلى شدف، تضخ هذه الشدف إلى الشبكة الداخلية البلاسمية في الخلية.
- ضمن الشبكة البلاسمية الداخلية يتم تركيب معقد التوافق النسيجي من الصف الأول MHC I على شكل سلاسل من الحموض الأمينية الطويلة. تنثني هذه السلاسل حول الببتيد الغريب وتغلفه.
  - تعطي هذه العملية الإشارة للمعقد بأن عليه التوجه مع الببتيد إلى سطح الخلية ليعرضه على سطحها.
  - تتعرف خلية تائية عابرة على المعقد والببتيد بداخله وهذه التائيات هي في هذه الحالة التائيات السامة أو القاتلة Tc الحاملة لمستقبل CD8 الذي يرتبط بالمعقد من الصف الأول MHC I وتتعرف بالتالي على الببتيد الغريب (الشكل رقم 28).
  - تنبه عملية ارتباط التائية ذات CD8 بالمعقد والببتيد استجابة مناعية ضد الخلية المخموجة، حيث تحرر مواداً كيميائية تدمر الخلية المخموجة وبالتالي تمنع من تكاثر الفيروس الغريب داخل الخلايا.
- في حال ابتلعت إحدى البلعميات مستضداً معيناً (السل مثلاً) تنمو الجراثيم ضمن حويصلات داخل البلعمية، بحيث يفصل الجراثيم غشاء خاص عن باقي مكونات الخلية.
- تتفكك بروتينات الجراثيم ضمن الحويصلات إلى ببتيدات تترابط بمعقد التوافق النسيجي من الصف الثاني MHC II بعد أن تهاجر جزيئاته من الشبكة البلاسمية الداخلية إلى الحويصلات.

- على عكس المعقد من الصف الأول الذي يتثنى حول الببتيد الغريب فإن معقد الصف الثاني له القدرة على العمل الفوري، ويعمل فقط عندما يصل إلى الحويصلات التي بداخلها ببتيدات الجراثيم حيث تنفصم السلسلة الكابحة (مفتاح المعقد) ويرتبط بأي ببتيد يصادفه.
- يوصِل المعقد الببتيد إلى سطح الخلية ويعرضه، تتعرف التائيات المساعدة والمعروفة بـ Th الحاملة لمستقبل CD4 على معقد الصف الثاني وترتبط به (الشكل رقم 28).



الشكل رقم (28) : عرض المستضدات الفيروسية بوساطة MHC I
وعرض المستضدات الجرثومية بوساطة MHC II

لا تقتل التائيات الحاملة لـCD4 الخلايا المخموجة كما هو الحال في تائيات CD8، وإنما تنشط الخلية العارضة للببتيد، وهنا يوجد نوعان من التائيات الحاملة لـCD4 هي :

- خلايا تائية التهابية 1 Th تنبه البلعميات المخموجة بأن عليها قتل الجراثيم داخل حويصلاتها.
- خلايا تائية مساعدة 2 Th توجه فاعلية البائيات لإنتاج الأضداد ولا تتم هذه الأحداث إلا في البائيات التي سبق وارتبطت بالمستضد. إن فقدان الـ CD4 هو الذي يؤدي لمرض الإيدز لإصابة المريض بأمراض مختلفة بآن واحد.

إن بدء الاستجابة المناعية هو ارتباط المستضد بالمستقبل، فمن أجل أن تنتج البائيات أضدادها أو تحرر التائيات جزيئاتها القاتلة أو المساعدة فإن على نواة الخلية أن تُبلغ بحدوث ترابط على سطحها.

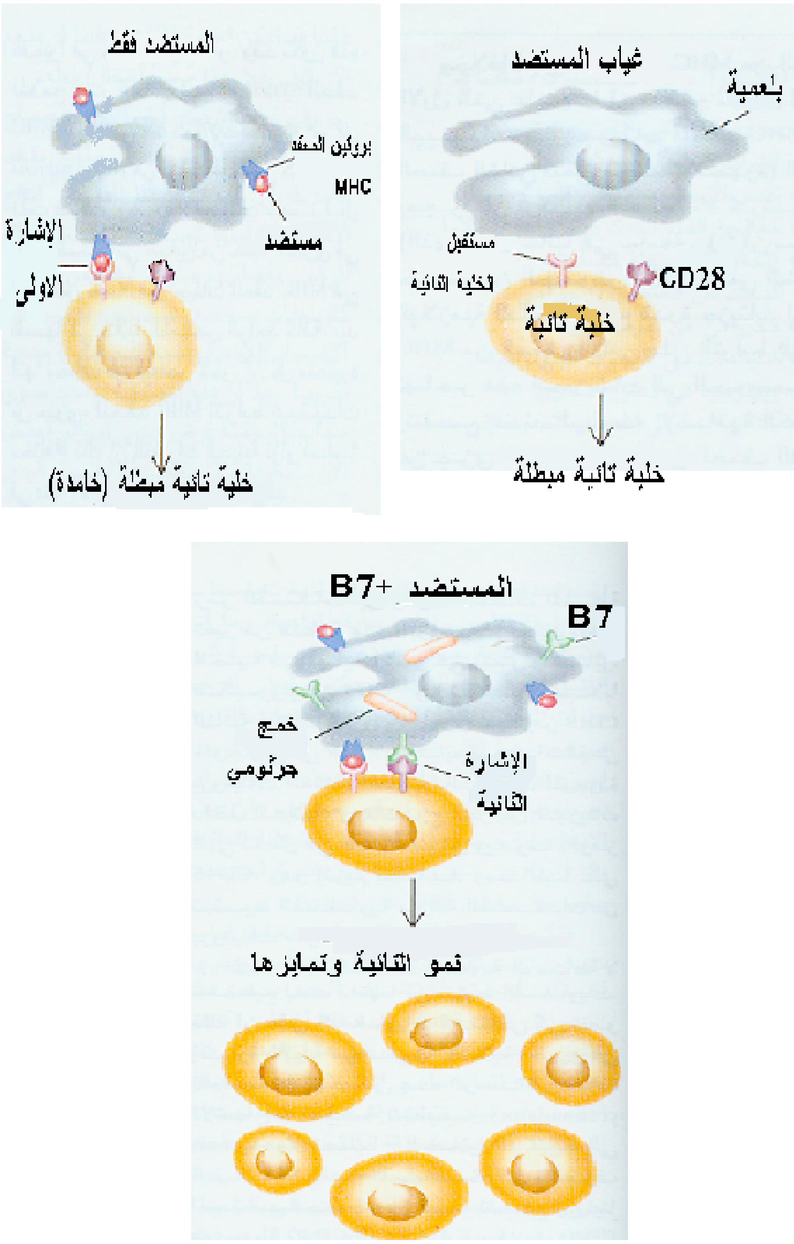
يدفع ارتباط المستضد مع المستقبل ببروتينات موجودة في غشاء الخلية لتنشط إنزيمات الكينازات Kinases داخل الخلية، حيث تقوم هذه الإنزيمات بإضافة زمر الفوسفات إلى البروتينات الموجودة داخل الخلية مما يزيد فاعليتها، أي تؤشر للخلية كي تنمو وتتمايز.

وكأمثلة على بروتينات الغشاء الخلوي توجد الـCD4 والـCD8 على التائيات والCD19 على البائيات، بالإضافة إلى إنزيم CD 45 الذي يساهم بإزالة الفوسفات من بروتينات معينة في الخلية مما يبطل فاعليتها.

لا تكفي إنزيمات الكينازات لوحدها بإعطاء الإشارة للمفاويات كي تنمو وتتمايز، ولابد من إشارة ثانية مصدرها الخلايا نفسها العارضة للمستضد وتعرف بإشارة تميمة التنبيه Costimulary.

يشكل البروتين B 7، الذي تطلقه الخلايا البائية المخموجة والخلايا البالعة العارضة للمستضدات بكميات كبيرة على سطحها الإشارة تميمة التنبيه. يرتبط البروتين B7 بالمستقبلة CD28 للخلية التائية وعندئذ تكون التائية قد تلقت إشارتين متتاليتين، الإشارة الأولى هي ارتباط المستضد الموجود إلى جانب MHC على سطحها، الأمر الذي ينشط إنزيمات الكينازات، والإشارة الثانية هي إطلاق البروتين B7 من قبل الخلية العارضة للمستضد نفسها.

تفيد الإشارات تميمة التنبيه في التمييز بين الميكروبات ونسج الذات، فاللمفاويات المرتبطة بالمستضد التي لا تتلقى الإشارة تميمة التنبيه لا تنشط أبداً (الشكل رقم 29).



الشكل رقم (29) الإشارة تميمة التنبيه في تنشيط التائيات

4 - أهمية معقدات التوافق النسيجي الكبير في نقل الأعضاء Transplantation

تلعب معقدات التوافق النسيجي الكبير دوراً هاماً في عملية زرع الأعضاء ونقلها بين الأفراد وتأخذ أهميتها في التطابق النسيجي ويكون التطابق النسيجي بين التوائم الحقيقية عالياًّ جداً.

تقل درجة توافق الأنسجة بانخفاض درجة القرابة بين المتبرع والآخذ، لذلك يتم دائماً قبول الطعم الذاتي (نقل نسيج الشخص نفسه) والطعم الأسوي (المماثل أي نقل النسيج بين شخصين متطابقين مورثياً أي توأمين متطابقين ولهذا يتم قبوله بشكل دائم عادة، أما الطعم الأجنبي أو المتغاير فيرفض دائماً من قبل الآخذ سوي المناعة (نقل النسيج بين نوعين مختلفين).

في الطعم المثلي أو الأليلي الذي يتم بين أعضاء مختلفة في نفس النوع مثلاً نقل الكلية من إنسان لآخر فيتم الرفض ما لم تتخذ إجراءات نوعية.

من أجل تقبل الغريسة Graft أو الطعم (الجزء المزروع) يجب أن تكون معقدات التوافق النسيجي للمعطي موافقة للآخذ.

لذلك يتم اختبار تعيين أنواع HLA لكل من المعطي والآخذ وكلما كان التوافق تاماً كانت فرصة نجاح الغريسة كبيراً.

يعتمد التوافق النسيجي على تفاعل المناعة الخلوية المتضمن مستضدات الخلايا البيضاء HLA ووظيفتها تمييز خلايا الأنسجة الحاملة لمستضدات غريبة حيث تقوم بمهاجمتها وقتلها مؤدية بذلك رفض النسيج المزروع وعدم التوافق النسيجي.

5 - أهمية معقدات التوافق النسيجي الكبير في تشخيص بعض الأمراض:

وجد أن بعض الأمراض تترافق بنسبة عالية مع زمر معقدات التوافق النسيجي الكبير HLA وبالتالي فالكشف عن هذه الزمر يساعد على التنبؤ بمدى احتمال وقوع المرض عند شخص ما.

الخطورة محسوبة كعدد مرات احتمال حدوث الإصابة بالمقارنة مع الشخص الذي لا يحتوي على HLA الخاص.

ويعطي الجدول رقم (5) بعض الأمثلة على ذلك :

الجدول رقم (5) : علاقة HLA بحدوث بعض الأمراض .

المرض	نوع المستضد HLA	خطورة الوقوع
التهاب المفاصل الرثياني	B27	87
التهاب الجلد حلئى الشكل	DR3	56
متلازمة رايتر	B27	40
السكري المعتمد على الأنسولين	DR4 / DR3	33
الصداف الشائع	C6	13
مرض بهجت	B5	4

ثالثاً – التفاعل بين الخلايا المناعية في الاستجابة المناعية النوعية

آ – التفاعل بين التائيات والبائيات لإنتاج الأضداد

1 – تأثير النواشب والحوامل

من أولى الاكتشافات في المناعة المكتسبة اكتشاف التعاون بين البائيات والتائيات في تصنيع الأضداد ضد البروتينات المعقدة كمستضدات. وقد قدمت دراسات تشكيل الأضداد ضد النواشب معلومات قيّمة حول فهم آلية هذا التعاون الدقيق.

وكما مر معنا أن النواشب لا تستطيع إحداث استجابة مناعية ولا تستطيع أن تثير عملية إنتاج الأضداد بمفردها، إلا إذا ارتبطت بحامل.

وقد ثبتت الحقائق التالية :

- تتعرف التائيات على الحوامل بينما تتعرف البائيات على النواشب.

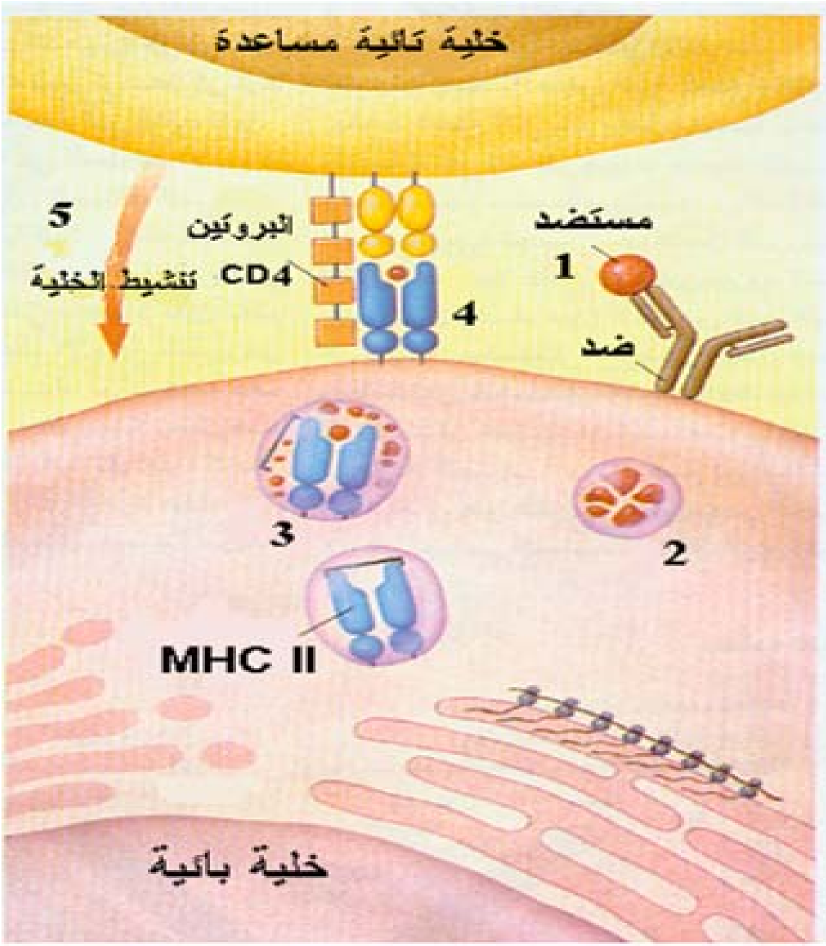
- يجب أن يكون هناك تعاون وثيق بين البائيات النوعية التي تعرفت على النواشب والتائيات النوعية التي تعرفت على الحوامل.
- الوسيط بين نوعي الخلايا البائية (المتعرفة على النواشب) والتائيات (المتعرفة على الحوامل) هو معقد التوافق النسيجي الكبير من الصف الثاني MHC II بحيث لاتتعاون التائيات إلا مع البائيات التي تعرض معقد التوافق النسيجي الذاتي الذي تتعرف عليه التائيات.

2 - البائيات كخلايا عارضة للمستضد

تحتل البائيات الموقع الرئيسي في الاستجابة المناعية، وذلك بسبب أنها تعرض الغلوبولين المناعي (كمستقبل) ومعقد التوافق النسيجي على سطحها، ولديها القدرة على إنتاج أضداد نوعية مشابهة تماماً للغلوبولين المعروض على سطحها الذي يعمل كمستقبل.

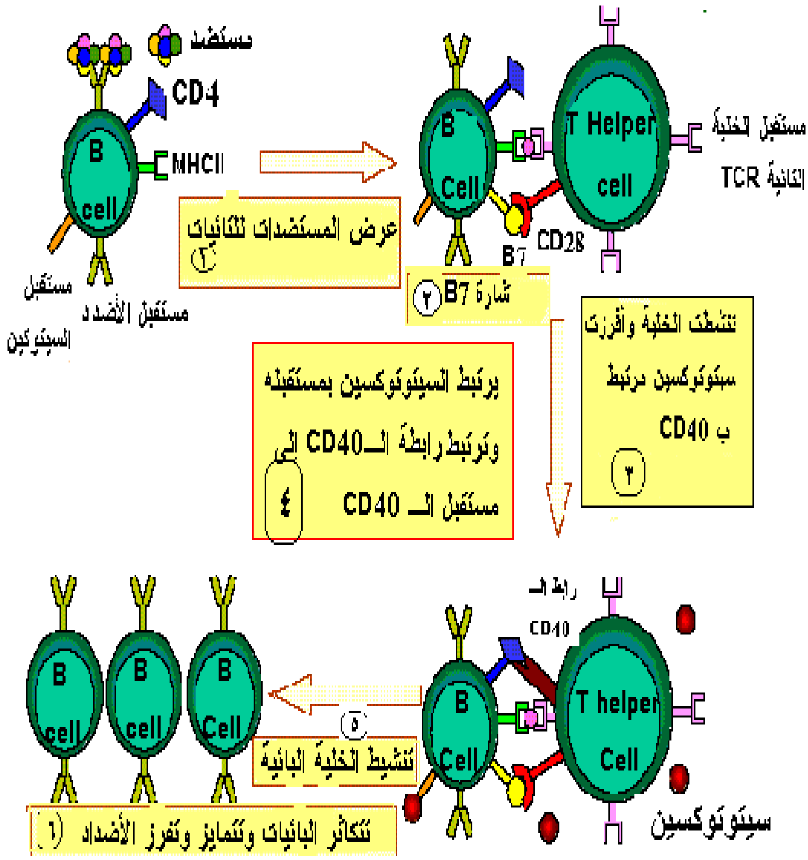
بالإضافة لذلك تعمل البائيات كخلايا عارضة للمستضدات حسب الآلية التالية :

- يتعرف غلوبولين البائية (كمستقبل) على الناشبة المرتبطة مع الحامل ويرتبط بها.
- يلي ذلك دخول الحامل والناشبة إلى داخل البائية.
- ويتم تقطيع الحامل البروتيني إلى ببتيدات تُعرض على سطح البائية بوساطة معقد التوافق النسيجي MHC II لتتعرّف عليها التائيات المساعدة Th.
- وبنفس الوقت تفرز البائية العارضة للمستضد البروتين B7 (الإشارة الثانية)، تتنشط التائية وتفرز سيتوكينات.
- التي تتعرف عليها مستقبلات السيتوكينات على البائية.
- مما يعني تنشيط البائية للانقسام وتصنيع الأضداد (الشكل رقم 30).



الشكل رقم (30) عرض المستضدات الجرثومية بوساطة MHC II من قبل البائيات.

يتطلب تنشيط التائيات إشارتين من البائية عارضة المستضد، الأولى هي ارتباط مستقبل التائية CD4 بمعقد التوافق النسيجي المعروض على سطح البائية مع الببتيد والإشارة الثانية هي بروتين B7 الذي تفرزه البائية ليرتبط بالتائية على المستقبل CD 28. كذلك الأمر للبائيات فهي تتطلب إشارتين من التائية المساعدة هما السيتوكينات والثانية هي إطلاق رابط CD40 (CD40-ligand) الذي يرتبط بالـ CD40 على البائية (الشكل رقم 31).



الشكل رقم (31) : التعاون بين التائيات والبائيات في الرد المناعي .

البائيات كعارضة للمستضدات .

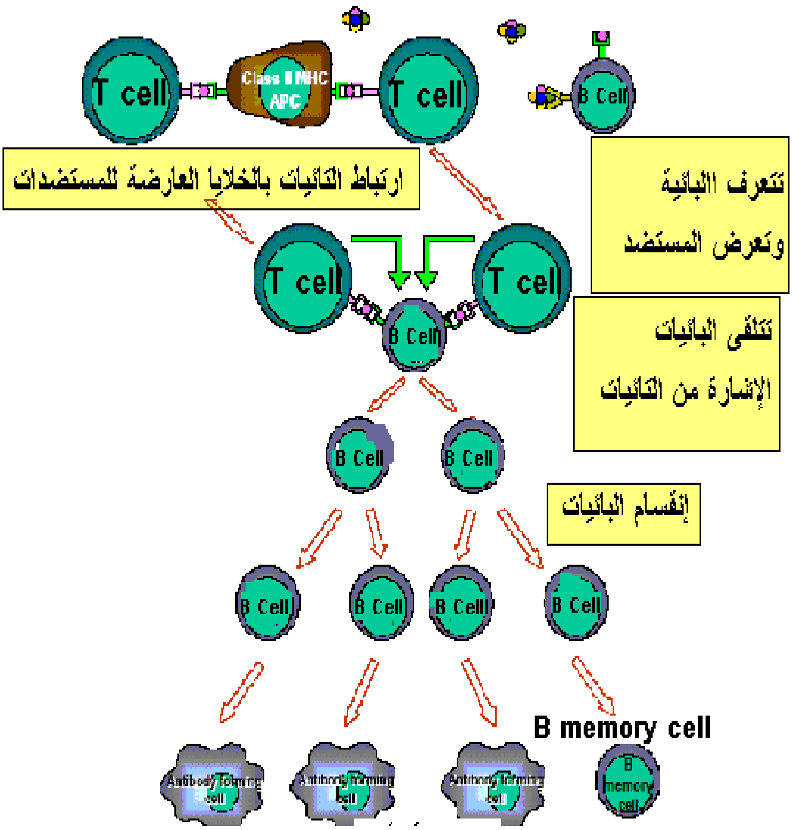
3 - التفاعل بين التائيات والبائيات في حال المستضدات المرتبطة بالتائيات

يمكن تطبيق الآلية السابقة هنا مع بعض التعديلات البسيطة. في البداية تعرض عارضات المستضدات (الخلايا المغصنة مثلاً) مستضداتها على التائيات بوساطة معقد التوافق النسيجي الثاني الذي يرتبط بمستقبل التائية CTR .

وبنفس الوقت ترتبط إحدى البائيات التي استطاعات أن تتعرف على أحد المحددات المستضدية لهذا المستضد وتعرضه على التائيات التي تعرفت على المستضد.

عندها يكون أن التائية تعرفت على أحد المحددات المستضدية والبائية على محدد آخر من نفس المستضد، هنا ترسل التائية الإشارة للبائية لكي تتمايز وتنقسم.

تتحول معظم البائيات الناتجة عن الانقسام لخلايا منتجة للأضداد وقسم صغير يبقى على شكل خلايا ذاكرة (الشكل رقم 32).



الشكل رقم (32) التعاون بين التائيات والبائيات في الرد المناعي ضد المستضدات المرتبطة بالتائيات.

ب - آليات تعرف الجهاز المناعي على الجسم الذي يعيله

لقد طور الجهاز المناعي آليات معقدة للتمييز بين الغزاة والذات، إن على خلايا الجهاز المناعي (اللمفاويات، والبالعات، . . . . الخ) أن تتعلم تحمُّلْ كل نسيج وكل

خلية وكل بروتين في الجسم وبالتالي أن تكون قادرة على تمييز هيموغلوبين الدم والأنسولين والخلط الزجاجي. . . . . عن أي شيء آخر.

وبنفس الوقت عليها أن تتدبر أمر مقاومة الأنواع التي لاحصر لها من الكائنات الحية الغازية وعدم مهاجمة الجسم.

هناك ثلاث طرق يميز الجهاز المناعي بها الذات عن الغريب :

- **الخلايا البائية وأضدادها** (الغلوبولينات المناعية) التي تعمل كمستقبلات.
- **الخلايا التائية ذات المستقبلات آلفا α وبيتا β.**
- **الخلايا التائية ذات المستقبلات غاما γ ودلتا δ.**

على اللمفاويات أن تتعلّم أثناء تمايزها ما هو ذاتي وما هو غريب لأن الجهاز المناعي لا يولد ومعه كل التعليمات التي يحتاجها لمعرفة نتاج عائله، وإنما يتعرّف عليها تدريجياً بالتعلّم، وقد أثبت ذلك من خلال عدة تجارب ناجعة ومقنعة. هذا من ناحية ومن ناحية أخرى فإن الأضداد (الموجودة على البائيات) بسلاسلها الثقيلة والخفيفة وكذلك سلاسل الفا، بيتا، غاما، ودلتا متباينة جداً وبالتالي فإن هذا الاختلاف يشكل تنوعاً هائلاً من المستقبلات غير المتماثلة والمختلفة مع بعضها، (لأن المستقبل يتشكل عن طريق إعادة ترتيب شدف الجينات)، نظراً لاختلاف السلاسل ومع ذلك فإن عدم تعّرف أي من اللمفاويات على نتاج الذات أمرٌ غايةً في التعقيد.

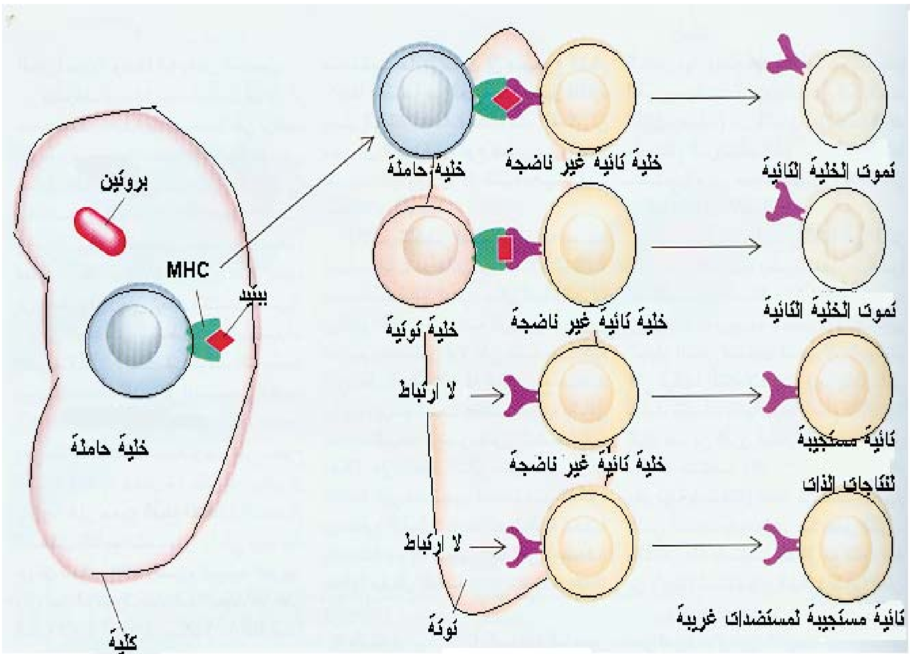
هناك ثلاث آليات يتعلم من خلالها الجهاز المناعي تَحَمُل الذات هي : الحذف النسيلي؛ إخماد اللمفاويات ذاتية التفاعل؛ إيقاف الخلايا ذاتية التفاعل بوساطة الخلايا الكابتة.

1 - الحذف النسيلي

من المعروف أنه إذا ارتبطت بائية بمستضد معين فإنها تتحول إلى خلية مفرزة للضد، أما إذا ارتبطت تائية بمستضد فتصبح إما خلية مفرزة للسيتوكينات أو خلية قاتلة

(انظر سابقاً). أما إذا ارتبطت خلية غير متمايزة بمستضد فمصيرها الموت، وهذا يعني أن الخلايا اللمفاوية أثناء تمايزها وتناميها إذا ارتبطت بمستضدات الذات ستموت وتتمايز فقط الخلايا ذاتية التفاعل.

فأثناء التمايز في الغدة الصعترية (التيموس) تتعرض الخلايا اللمفاوية التائية لمعظم نتاجات الجسم لأن نتاجات الجسم إما أن تُنْتَجْ في التيموس ذاته أو تُحْمَل (تُنْقَل) إليه بواسطة الخلايا الرحالة الشكل رقم 33).



الشكل رقم (33) آلية الحذف النسيلي لتمايز اللمفاويات

لكن هناك بعض نتاجات الذات لا تصل إلى التيموس مما يسفر عن تمايز تائيات مستجيبة للذات وتشكل تهديداً للذات، عندئذ تعمل الفعالية الثانية.

2 – إخماد اللمفاويات ذاتية التفاعل إخماداً دائماً

لا تنشط التائيات إلا بتلقيها إشارتين متتاليتين كما مر معنا : الإشارة الأولى هي ارتباط المستقبل الفا وبتا بالمستضد، أما الإشارة الثانية فهي ارتباط CD28 الموجود على سطح التائية بالبروتين B7 الموجود على سطح الخلية العارضة للمستضد.

يوجد البروتين B7 بكميات قليلة ضمن البائيات، ولكن بارتباط مستقبل البائية (الضد) مع المستضد يزيد من إفراز B7 الذي يخرج من البائية ليرتبط مع CD28 على التائية معطياً بذلك الإشارة الثانية لتنشط عندئذ التائيات.

من هنا فإن الخلايا التائية غير الناضجة إذا ارتبطت أو تفاعلت مع ماهو ذاتي فإنها تُقْتَل ويُبْطَل مفعولها (الحذف النسيلي) أما اللمفاويات الناضجة إذا تعرضت على نتاج الذات ولم تتلق الإشارة الثانية فإنها تبقى خامدة (معطلة) وربما تقتل فيما بعد من قبل البالعات (انظر الشكل رقم 29).

3 – إيقاف الخلايا اللمفاوية ذاتية التفاعل بوساطة الخلايا الكابتة

أي أن الخلايا ذاتية التفاعل تتمايز ولكن تبقى معطلة أو مقيدة بالخلايا الكابتة.

الفصل السابع

السيتوكينات
Cytokines

السيتوكينات هي مجموعات متنوعة من البروتينات غير الغلوبولينات المناعية تنتجها الخلايا المناعية كمنظمات خلوية داخلية وخاصة في الاستجابة المناعية. وهي ذات أهمية سريرية كمنظم لرد الفعل البيولوجي وأهمها :

- **المونوكينات** : وتفرز من قبل وحيدات النوى.
- **الليمفوكينات** : وتنتج من قبل التائيات المَنَشَطة وخاصة التائيات المساعدة Th.
- **الإنترلوكينات Interleukin**: وهي اسم لمعظم السيتوكينات ويرمز لها بـIL وتعطى أرقاماً.

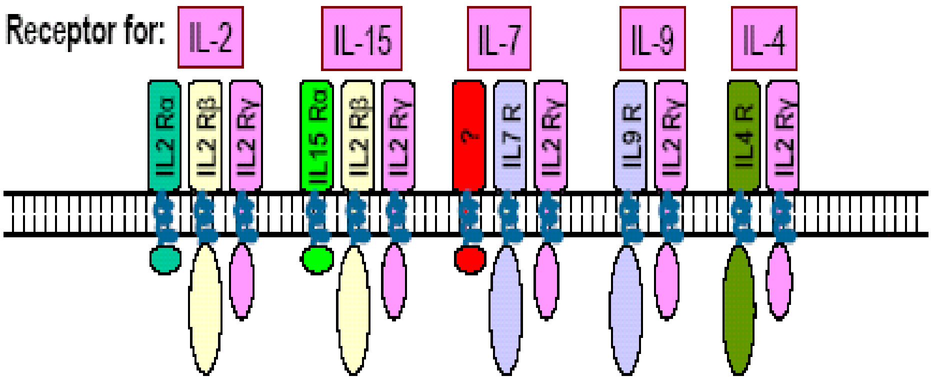
أولاً – خواص وميزات السيتوكينات

تنتج السيتوكينات من قبل الخلايا في كلا نوعي المناعة الطبيعية والمكتسبة، فهي تنظم وتتوسط ردود الفعل المناعية والالتهابية، إلا أن إفرازها محدود وقصير الأمد لأنها:

- لا تخزن على شكل طلائع السيتوكينات، ويبدأ استقلابها بوساطة نسخ جينات جديدة قصيرة الحياة، وهذا يؤدي إلى انتاج سيتوكينات حسب الحاجة.
- يمكن أن يفرز نمط واحد من السيتوكين من قبل عدة أنماط من الخلايا.

تمتلك السيتوكينات في معظم الحالات الآلية نفسها مما يجعلها فائضة، وهذه الزيادة ناتجة عن كون مستقبلات السيتوكينات ثنائية أوثلاثية الارتباط مما يسمح بتقسيم

السيتوكينات إلى عوائل بحيث يكون هناك وحدة بنائية موجودة عند كافة أفراد العائلة (الشكل رقم 34).



الشكل رقم (34) : يمثل مستقبلات أنواع السيتوكينات
ويظهر الوحدة البنائية الشائعة بين كل الأفراد التابعة للعائلة نفسها .

- يؤثر أحد السيتوكينات غالباً في استقلاب السيتوكينات الأخرى من خلال تنظيم عملها فهو :
  - يزيد أو ينقص إنتاج السيتوكينات الأخرى.
  - ينتج آليات تنظيمية سلبية وإيجابية لتنظيم الرد المناعي والالتهابي.
- ترتبط السيتوكينات على مستقبل الخلية الحاملة بإلفة شديدة.

أما الخلايا التي تستجيب للسيتوكينات فهي :

- **الخلية المفرزة نفسها** (Autocrine).
- **الخلايا الجارات** (paracrine).
- **الخلايا البعيدة** التي تصلها السيتوكينات عن طريق الدوران (endocrine).

ثانياً – مجموعات السيتوكينات

تقسم السيتوكينات إلى مجموعات هي : منظمات ووسطاء المناعة الطبيعية، منظمات ووسطاء المناعة المكتسبة النوعية.

آ – منظمات ووسطاء المناعة الطبيعية

تتكون منظمات ووسطاء المناعة الطبيعية مما يلي :

- **العامل النخري الورمي الفا** Tumor Necrosis factor-alpha (TNF-α) .
- **الإنترلوكين–1** Interleukin-1 (IL-1).
- **الجاذبات** Chemokines.
- **الإنترفيرون الفا وبيتا** Interferone α and β(INF α and INF β).
- **الإنترلوكين–12** Interleukin-12 (IL-12).
- **الإنترلوكين–10** Interleukin-10 (IL-10).

1 – العامل النخري الورمي

- ينتج من قبل البالعات الكبيرة المنشطة، ويعتبرالوسيط الأهم في حالات الالتهاب الحادة في الاستجابة للخمج بالجراثيم سلبية غرام وبعض الجراثيم الأخرى.
- يساهم في جذب وحيدات وكثيرات النوى إلى منطقة الالتهاب وذلك من خلال :
  - تحفيز الخلايا البطانية لإفراز جزيئات لصق جديدة التي تجعل سطح الخلية أكثر ملائمة للخلايا البالعة وحيدات وكثيرات النوى.
  - تحفيز للخلايا البطانية والبالعات الكبيرة لإنتاج المواد الجاذبة Chemokines التي تجذب الكريات البيضاء وتجندها.

- يؤثر في الغدة الصعترية (التيموس) التي تنبه الوطاء (تحت السرير البصري Hypothalamus) لإنتاج الحرارة، كما ينشط افراز بروتينات الطور الحاد من قبل الكبد.

2 - الإنترلوكين-1

يفرز من قبل البالعات الكبيرة المنشطة، وله نفس تأثيرات العامل النخري الورمي.

3 - الجاذبات Chemokines

- هي مجموعة من المواد (أكثر من خمسين مركباً) تنتج من قبل الكريات البيضاء وبعض خلايا النسج وتزيد من فاعلية الانجذاب الكيميائي.
- تعزز الكريات البيضاء في مكان الخمج، وتلعب دوراً في حركة ومجرى اللمفاويات.

4 – الإنترفيرون الفا وبيتا

- إنترفيرونات الفا مجموعة من البروتينات تفرز من قبل البالعات الكبيرة وتدعى إنترفيرونات الكريات البيضاء. أما إنترفيرون بيتا فهو بروتين وحيد ينتج من عدة خلايا ويدعى إنترفيرون الفيبروبلاست.
- يثبط كلا النوعين من الإنترفيرونات عملية التنسخ الفيروسي (تكاثر الفيروس داخل الخلية).
- ينشط كلا نوعي الإنترفيرونات عملية تشكل معقد التوافق النسيجي الأول MHC I.

5 - الإنترلوكين-12

- تفرزه الخلايا المغصنة والبالعات المنشطة، ويحفز إنتاج إنترفيرون غاما
- يساهم في عملية تمايز التائيات المساعدة لتشكيل المساعدات 1 Th-1.
- يعزز وظيفة التائيات السامة Tc الحالة والقاتلات الطبيعية NK.

6 - الإنترلوكين–10 Interleukin-10 (IL 10)

- ينتج من قبل البالعات الكبيرة والتائيات المساعدة الثانية المنشطة Th2.
- يعتبر الإنترلوكين–10 سيتوكيناً مثبطاً، فهو يثبط اصطناع السيتوكينات من قبل البالعات المنشطة وخاصة INF- α، ويثبط إفراز معقد التوافق النسيجي الثاني MHC II.

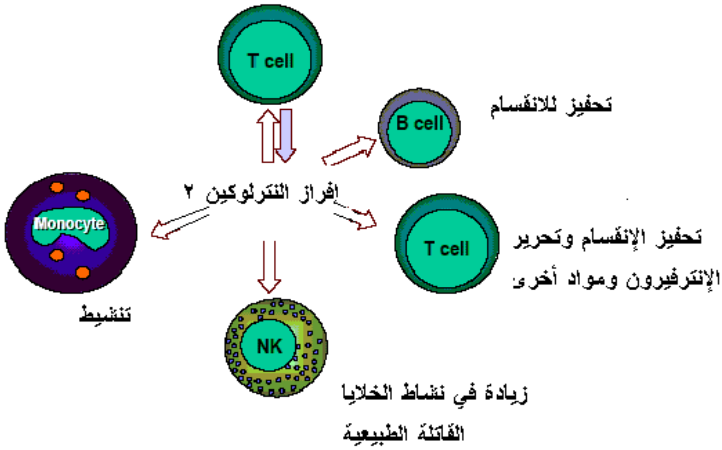
ب - منظمات ووسطاء المناعة المكتسبة النوعية

منظمات ووسطاء المناعة المكتسبة النوعية مما يلي :

- **الإنترلوكين–2** Interleukin-2 (IL-2).
- **الإنترلوكين–4** Interleukin-4 (IL-4).
- **الإنترلوكين–5** Interleukin-5 (IL-5).
- **الإنترلوكين–10** Interleukin-10 (IL-10).
- **إنترفيرون غاما** Interferon γ (INF-γ).
- **عامل النمو والتحول** Transforming Growth Factor (TGF β).
- **عامل تحفيز تشكل السلالات** Colony-stimulating Factors (CSFs).

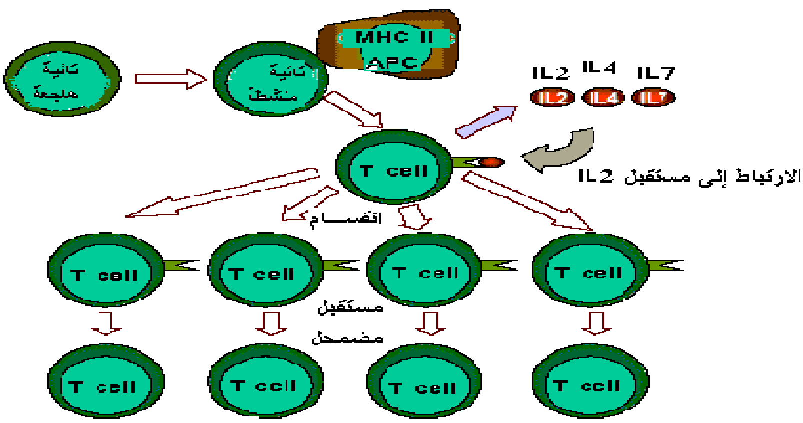
1 - الإنترلوكين–2 Interleukin-2 (IL-2)

- ينتج بشكل أساسي من التائيات المساعدة CD4 وبشكل أقل من التائيات السامة CD8.
- يعزز بقوة قدرة انقسام التائيات ويزيد إنتاج السيتوكينات الأخرى ويفرز داخلياً من أجل تمايز التائيات (الشكل رقم 35).



الشكل رقم (35) دور الإنترلوكين 2 المنظم للمناعة.

عندما تكون التائية هاجعة فإنها لا تصنع السيتوكينات مثل IL-2 وIL-4 وIL-7 ولا تملك مستقبلات الـIL-2. أما إذا تنشطت (على سبيل المثال بوساطة مستضد ما) فإنها تشكل مستقبلات ذات ألفة عالية للـIL-2 وتعمل على إنتاج الـIL-2 والـIL-4 اللذان يرتبطان إلى المستقبلات وتتمايز التائيات عندها. وعندما تنشط بإنترلوكين مثبط فإن المستقبلات تضمحل وينتهي طور التمايز. التنشيط بالسيتوكينات يمكن أن يكون من نفس الخلية Autocrine أو عن طريق الخلايا الجارة Parcrine (الشكل رقم 36).



الشكل رقم (36) دور السيتوكينات في تمايز التائيات.

2 - الإنترلوكين–4 Interleukin-4 (IL-4)

- ينتج بشكل أساسي من التائيات المساعدة الثانية Th2 لأنها هي المسؤولة عن إنتاج الأضداد من قبل البائيات وينشط ويحفز تحويل الغلوبولينات المناعية للصف IgE المرتبط بارتفاع الحمضات عند الإصابة بالديدان ومفصليات الأرجل.
- يحفز تشكيل Th2من التائيات المساعدة CD4 غير المتمايزة ويزيد في عملية نموها وتمايزها.

3 - الإنترلوكين–5 Interleukin-5 (IL-5)

- ينتج بشكل أساسي من سلالة التائيات المساعدة الثانية Th2 ويزيد في تمايز ونمو الحمضات وينشط الحمضات المتمايزة.
- يعمل الـIL-4 والـIL-5 مع بعضهما بآن واحد.
- يحفز اصطناع الغلوبولينات المناعية القادرة على التحول إلى IgE الذي يزيد من فاعلية الحمضات عند الإصابة بالديدان بقتل تلك الديدان.

4 - الإنترلوكين–10 Interleukin-10 (IL-10)

- ينتج من قبل البالعات الكبيرة والتائيات المساعدة الثانية المنشطة Th2، ويثبط اصطناع السيتوكينات من قبل البالعات المنشطة وخاصة INF- α

5 - إنترفيرون غاما Interferon γ (INF-γ)

- ينتج من قبل التائيات المساعدة وخاصة Th1 وقليلاً من قبل Tc والقاتلات الطبيعية NK. لأن التائيات المساعدة TH1 تعمل على تثبيط وتوقيف الخمج داخل الخلايا ضمن الفجوات الخلوية وهو وظيفي في كلا نوعي المناعة الطبيعية والنوعية.
- يزيد نشاط كلٍ من القاتلات الطبيعية والخلايا البيضاء المحببة والبالعات وهو نشط ضد الفيروسات ويساهم في تشكيل صفي معقد التوافق النسيجي الشكل رقم (37).

6 – عامل النمو والتحول

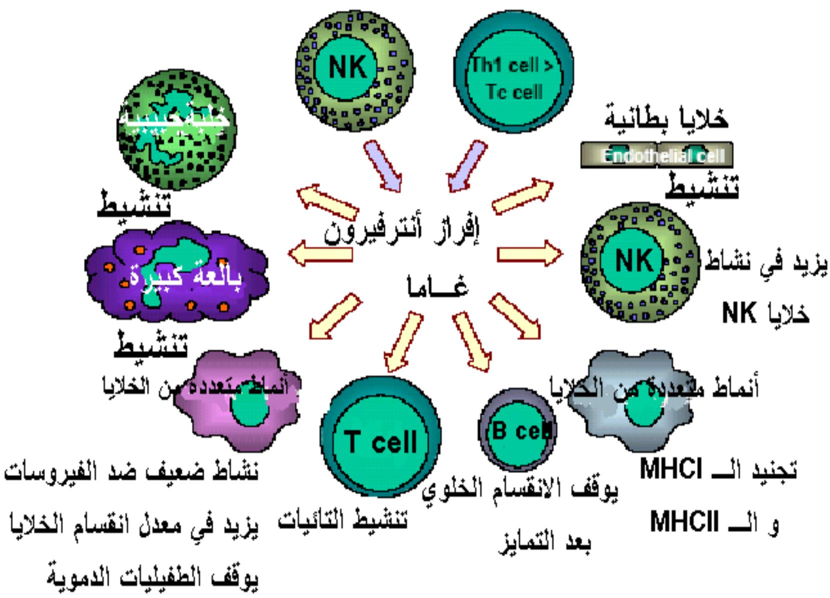
Transforming Growth Factor (TGF β)

- سيتوكين مثبط يفرز من قبل التائيات والبالعات وأنماط خلوية أخرى.
- يثبط تمايز وتكاثر التائيات، ويثبط نشاط البالعات.
- يؤثر على عديدات النوى والخلايا البطانية لتوقف تأثير سيتوكينات الالتهاب.

7 – عامل تحفيز تشكل السلالات

Colony–stimulating Factors (CSFs)

- ينتج من قبل التائيات والبالعات والخلايا البطانية والفيبروبلاست.
- ينشط تشكل عديدات النوى.
- عامل تنشيط البالعات والخلايا الحبيبية GM_CSF يزيد في تمايز ونمو تلك الخلايا من نقي العظام، وهو بذلك عامل تنشيط البالعات M- CSFومرتبط بتطور ووظيفة البالعات وحيدات النوى وينشط تشكل عديدات النوى. .



الشكل رقم (37) الدور التنظيمي للإنترفيرون غاما.

جـ- السيتوكينات كمنظم لصفوف الغلوبولينات المناعية Isotype (التحول بين الصفوف)

كما هو معروف أن منطقة الـ Fc في الأضداد تحدد وظائف تلك الأضداد وبما أن للأضداد صفوف مختلفة فهي تؤدي وظائف مختلفة. فإنتاج الأضداد وتحول هذه الأضداد من صف لآخر أو نوع إلى تحت نوع يجب أن يكون فاعلاً حسب حاجة الجسم المضيف. فيمكن أن يؤثر السيتوكين بمفرده أو بالتعاون مع صفوف تنظيم التحويل.

د – شبكة السيتوكينات (التعاون بين السيتوكينات)

لقد بيّنا إنتاج وفعالية السيتوكينات على خلايا الجهاز المناعي ومن المهم معرفته أن العديد من هذه السيتوكينات تؤثر على خلايا أخرى تابعة لأعضاء أخرى، ويلخص الجدول رقم (6) أهم وظائف السيتوكينات كما يبين الشكل رقم (38) بعض التفاعلات والاتصالات بين شبكة السيتوكينات.

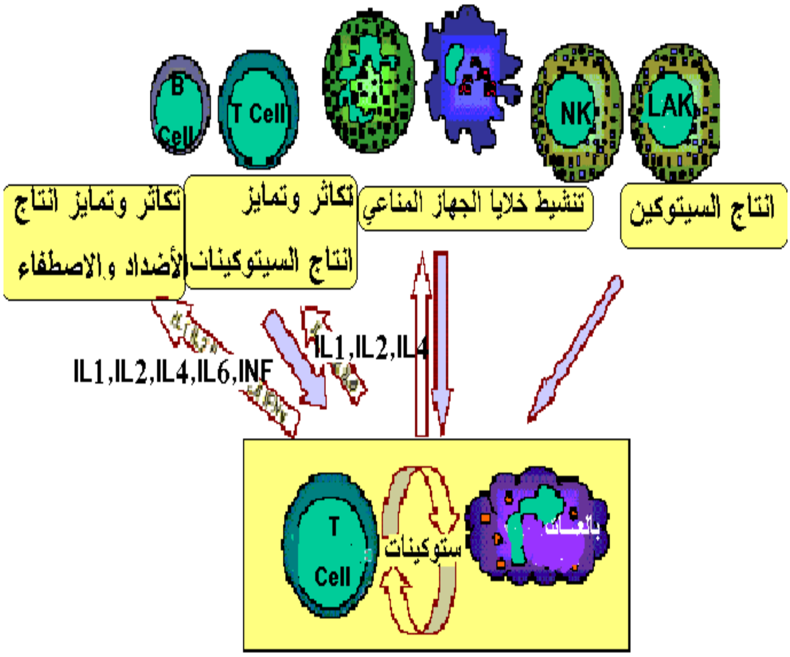
الجدول رقم (6) : منشأ وتأثيرات السيتوكينات .

السيتوكين	الخلية المنشأة	الخلية الهدف	التأثير الأولي
IL-1	وحيدات النوى، البالعات الكبيرة، الفيبروبلاست، الخلايا الظهارية، الخلايا البطانية، الخلايا النجمية	التائيات، البائيات الخلايا البطانية الوطاء (Hypothalamus) الكبد	جزيئات مثبطة تنشيط (الالتهاب) حرارة رد فعل في الطور الحاد
IL-2	التائيات، القاتلة الطبيعية	التائيات البائيات وحيدات النوى	نمو نمو تنشيط
IL-3	التائيات	أرومات الخلايا الناتجة من نقي العظام	نمو وتمايز
IL-4	التائيات	التائيات البدئية (غير المتمايزة) التائيات البائيات	تمايز إلى Th2 نمو تنشيط ونمو تحول إلى IgE

تابع الجدول رقم (6) : منشأ وتأثيرات السيتوكينات .

السيتوكين	الخلية المنشأة	الخلية الهدف	التأثير الأولي
IL-5	التائيات	البائيات، الحمضات	نمو وتنشيط
IL-6	التائيات، البالعات، الفيبروبلاست	التائيات، البائيات البائيات النشطة الكبد	جزيئات مثبطة نمو (في الإنسان) رد فعل في الطور الحاد
IL-8	البالعات، الخلايا الظهارية، الصفيحات	العدلات	نمو وانجذاب كيميائي
IL-10	التائيات Th2	البالعات الكبيرة التائيات	تثبيط نشاط عارضات المستضدات
IL-12	البالعات، القاتلة الطبيعية	التائيات البدئية (غير المتمايزة)،	تمايز إلى Th1
IFN-gamma	التائيات، القاتلة الطبيعية	وحيدات النوى الخلايا البطانية خلايا نسيجية مختلفة وخاصة البالعات الكبيرة	تنشيط تنشيط زيادة معقد التوافق النسيجي الأول والثاني
TGF-beta	التائيات، البالعات	التائيات البالعات	تثبيط التنشيط والنمو تثبيط التنشيط
GM-CSF	التائيات، البالعات، الخلايا البطانية، الفيبروبلاست	أرومات الخلايا الناتجة من نقي العظام	نمو وتمايز
TNF-alpha	التائيات، البالعات	مشابه لـ IL-1	مشابه لـ IL-1

الاختصارات : IL = إنترلوكين ، GM-CSF = عامل تنشيط البالعات والخلايا الحبيبية ، IFN = إنترفيرون ، TNF = عامل النخر الورمي ، TGF = عامل النمو والتحول .



الشكل رقم (38) الاتصالات بين اللمفاويات والبالعات ومكونات الجهاز المناعي الأخرى.

الفصل الثامن

التنظيم المناعي (تنظيم المناعة)
Immunoregulation

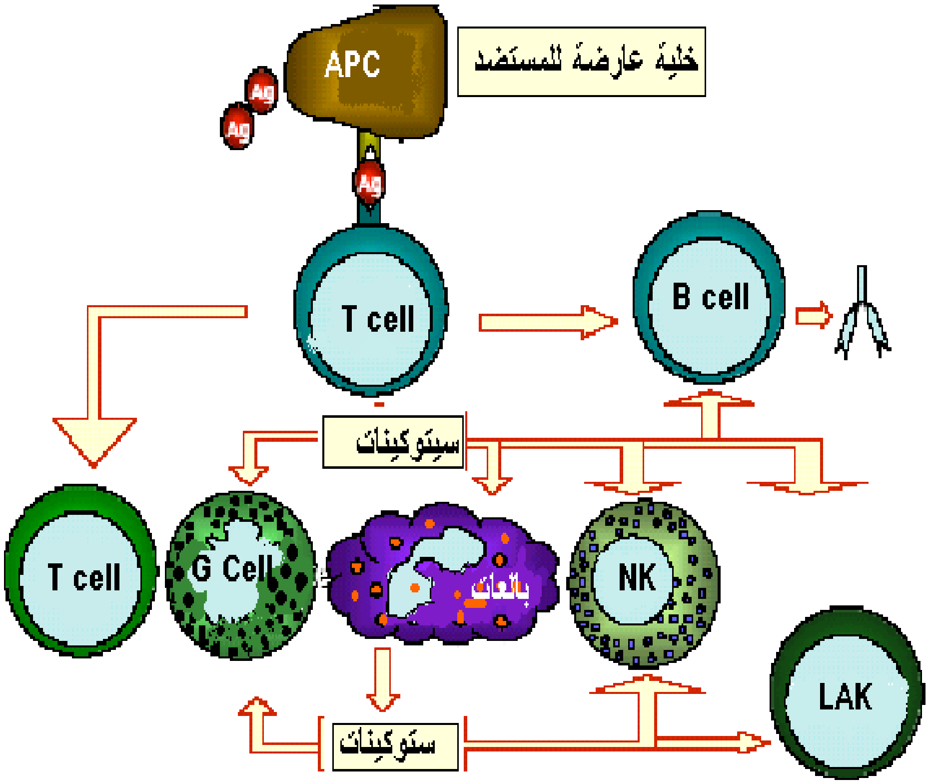
أولاً – الدور الرئيس للتائيات المساعدة Th في المناعة الخلوية

بعد أن تتعرف التائية على الخلية عارضة المستضد تستهل عدة فعاليات مناعية :

- اصطفاء آليات التأثير .
- تحفيز النمط الخلوي المستجيب والأكثر فاعلية.
- تحفيز النشاط الوظيفي للبالعات والخلايا المؤثرة الأخرى.

تعرض خلية العارضة مستضدها على السطح بمساعدة معقد التوافق النسيجي، تتعرف التائية المساعدة على أحد المحددات المستضدية والذي تعتبره الهدف للتفاعلات التالية وبناءً عليه فإن عدد من الآليات تتحدد ملامحها، فالتائية المساعدة تساعد البائية لإنتاج الأضداد، وتنشط بنفس الوقت الخلايا الأخرى.

يتم التنشيط عندما تصل رسائل التنشيط من السيتوكينات وخاصة الليمفوكينات. وبنفس الوقت تفرز البالعات سيتوكينات تشارك في هذه العملية الشكل رقم (39).

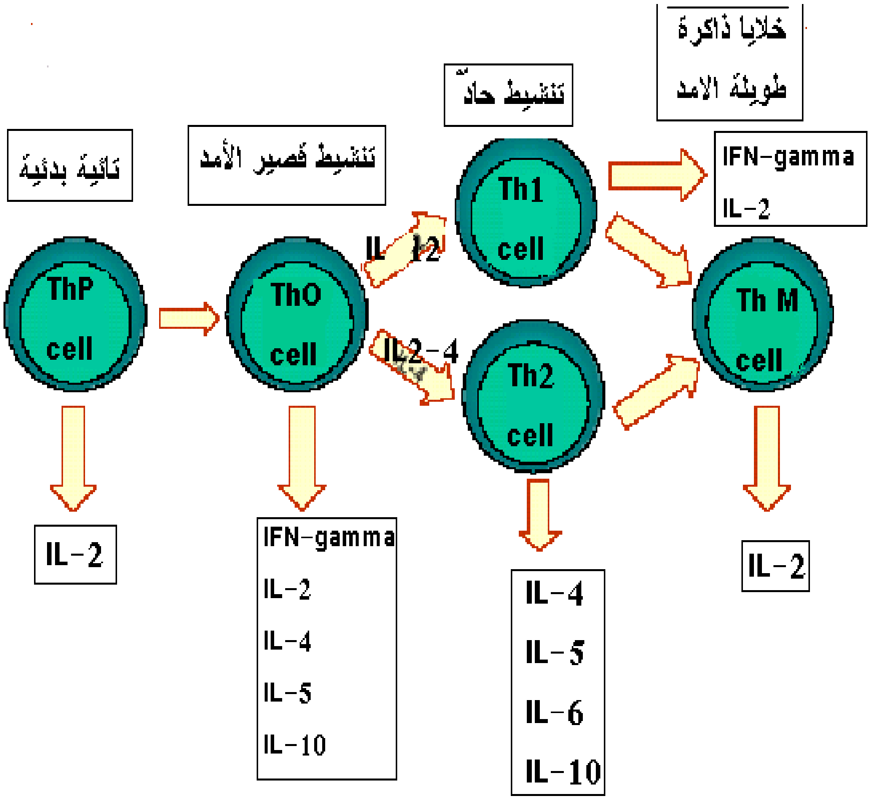


الشكل رقم (39) : توسط التائيات المساعدة في الفعل المناعي .

آ - المجموعات الفرعية للتائيات المساعدة

عندما تستجيب تائية مساعدة غير متمايزة ذات 4 CD في النسيج اللمفاوي الثانوي فإنها تبدأ بالتمايز إلى مساعدات 1 Th1 التهابية ومساعدات 2 Th2 والتي تفرز أنماط معينة من السيتوكينات كما في الشكل (40).

تنتج التائيات المساعدة الالتهابية Th1 إنترفيرون غاما الذي ينشط البالعات، بينما تنتج التائيات المساعدة المنشطة Th2 إنترلوكين-44 IL-4 وإنترلوكين-5 IL-5 الذي يزيد من إنتاج الخلايا الحامضية (الحمضات Eosinophils) والخلايا البدينة Mast cells ويعزز إنتاج الأضداد وخاصة الـIgE.

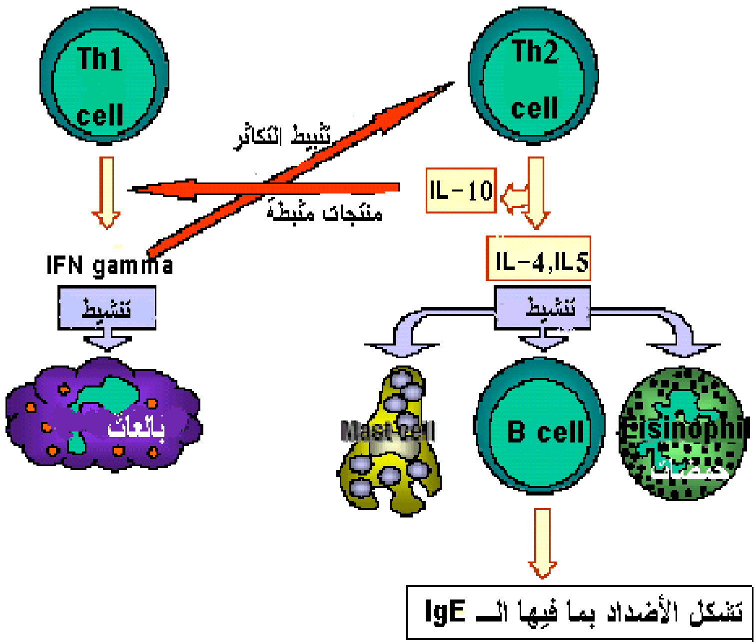


الشكل رقم (40) : تمايز اللمفاويات التائية المساعدة إلى مجموعات فرعية ذات إفرازات مختلفة.

ومما يجدر معرفته أن كل مجموعة من المجموعتين تؤثر وتثبط المجموعة الأخرى.

فمثلاً الإنترفيرون غاما الذي ينتج من Th1 يثبط توالد وتكاثر الـTh2 وكذلك الإنترلوكين-10 IL-10 المنتج من قبل الـTh2 فإنه يثبط انتاج الإنترفيرون غاما وينشط انتاج الإنترلوكينات-4 و5 IL-4 وIL-5 اللذين يثبطان إنتاج خلايا Th1.

فالمساعدات 1 Th1 توقف عمل التائيات المساعدة الثانية Th2 والعكس بالعكس، الجدول رقم (7) والشكل رقم (41).



الشكل رقم (41) : انتقاء الآلية الفعّالة من قبل **Th1** و**Th2** .

الجدول رقم (7) : مقارنة بين **Th1** و**Th2** .

الصفة	Th1	Th2
انتاج IL 2 و γ INF	**نعم**	**لا**
انتاج IL10, IL6, IL5, IL4	**لا**	**نعم**
زيادة المناعة الخلوية وفرط الحساسية	**نعم**	**لا**
زيادة انتاج الأضداد بشكل أساسي	**لا**	**نعم**
تنشط بوساطة IL12	**نعم**	**لا**
تنشط بوساطة IL 4	**لا**	**نعم**

ب – اللمفاويات السامة Tc

عندما تغادر التائيات السامة (Tc) Cytotoxic T Lymphocytes الغدة الصعترية (التيموس) تكون غير نشطة كلياً وتملك مستقبلات TCR التي تتعرف على

المستضدات ولكنها لاتستطيع حلّ الخلية الهدف وحتى يتسنى لها ذلك يجب أن تتمايز لتملك السلاح المناسب.

جـ- تمايز التائيات السامة Tc

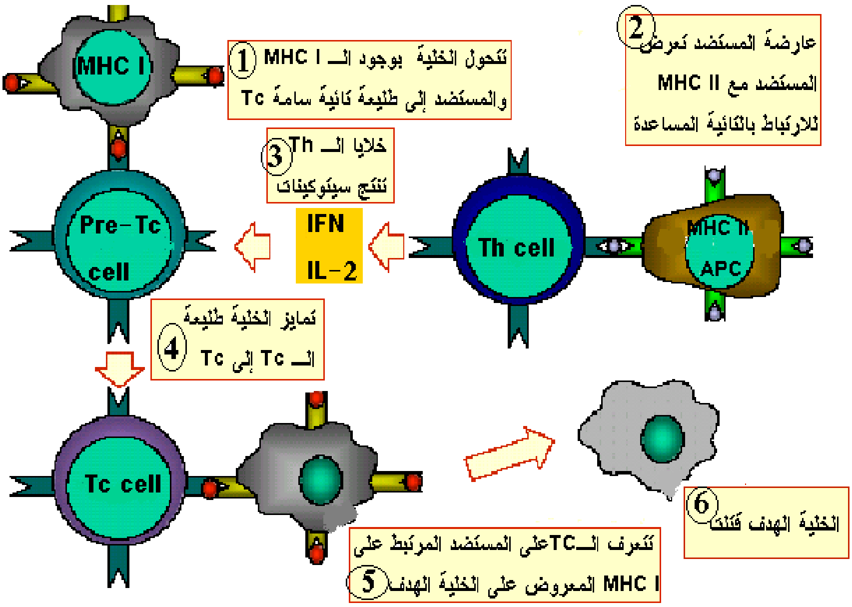
تتمايز التائيات السامة من الخلايا الأصل أو الخلية البدئية Pre –Tc ذات CD 8 للتائيات السامة كاستجابة لإشارتين هما : الأولى هي المستضد النوعي المرتبط بمعقد التوافق النسيجي الأول MHC I والثانية من السيتوكينات وخاصة إنترلوكين -2 IL-2 وإنترفيرون غاما IFNγ المنتجة من التائيات المساعدة ذات الـ CD4 المرتبطة بخلية عارضة للمستضد المرتبط بمعقد التوافق النسيجي الثاني MHC II. بعد التمايز تصبح التائيات السامة فعّالة وتحل الخلية الهدف، الشكل رقم (42).

د – هجوم التائيات السامة بوساطة مفرزاتها الحالة

القتل بوساطة التائيات السامة هو نوعي ومرتبط بالمستضد، ولكي تقتل التائية السامة الخلية الهدف يجب أن يكون صف معقد التوافق النسيجي من الصف الأول للخلية الهدف المرتبط بالمستضد موافقاً لمعقد التوافق النسيجي لطليعة التائية السامة التي تمايزت منها التائيات السامة.

كما أن فعالية التائيات السامة محددة بالخلية الهدف الملتصقة بها أي أن السامة Tc تحدد الخلية الهدف عندما تعرض هذه الخلية المستضد المرتبط مع MHC I على سطحها، وهكذا فالخلايا الموجودة إلى جوار الخلية الهدف التي لا تعرض المستضدات على سطحها لا تتأثر بفعالية التائية السامة.

التائيات السامة لا تتأذى عندما تحل الخلية الهدف، فكل تائية سامة تستطيع قتل عدة خلايا مخموجة عارضة للمستضد.



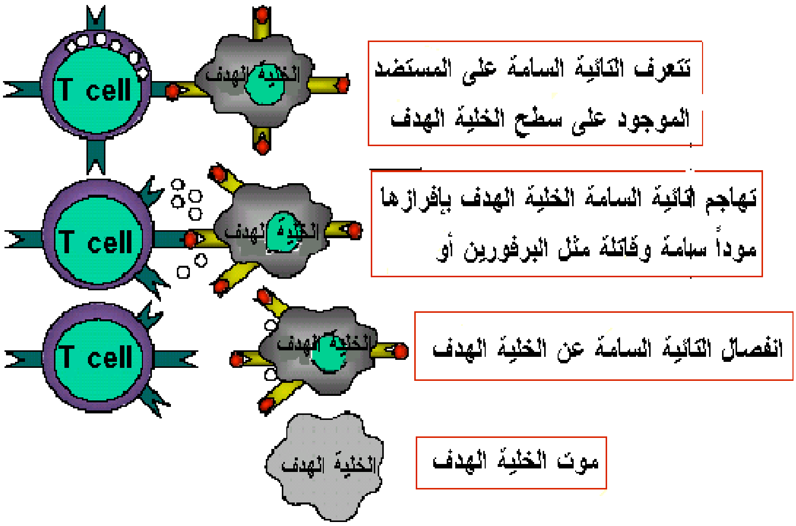
الشكل رقم (42) : تمايز التائيات السامة .

هـ- خطوات فعالية التائيات السامة

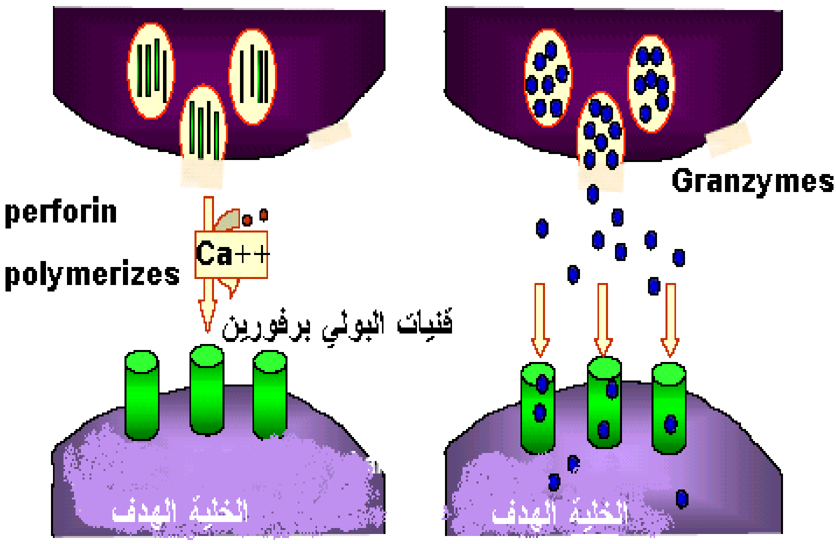
تتضمن خطوات حلّ الخلية الهدف العارضة للمستضد من قبل التائيات السامة الخطوات التالية (الشكل رقم 43) : 1- التعرف على المستضد؛ 2- التنشيط؛ 3- الهجوم؛ 4 - انفصال التائية السامة عن الخلية الهدف؛ 5 - قتل الخلية الهدف وموتها.

و - آلية عمل التائيات السامة

بعد اتحاد التائية السامة بالخلية الهدف تُحرر التائية السامة بروتين البرفورمين performin من حويصلاتها الذي يبدأ بالتبلمر (بنية بوليميرية) ويشكل قنيات ضمن سطح الخلية الهدف. تدخل الغرإنزيمات Granzymes التي هي من الإنزيمات الحالة للبروتينات والأحماض الأمينية وخاصة السيرين Serine من خلال القنيات المتشكلة وتعمل على تنشيط إنزيم النكليواز الذي يخرب الخلية الهدف (الشكل رقم 44).



الشكل رقم (43) خطوات عمل التائيات السامة



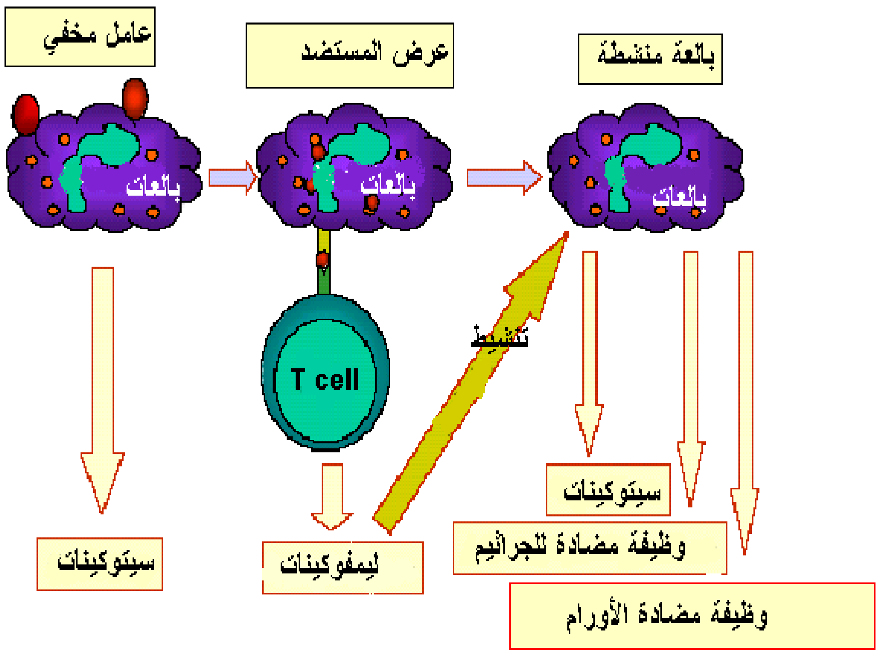
الشكل رقم (44) آلية عمل التائيات السامة

ثانياً – الدور المركزي للبالعات في المناعة الطبيعية والنوعية

تلعب البالعات الكبيرة الدور الرئيس في جهاز المناعة قبل تدخل الخلايا التائية والبائية في الرد المناعي فهي تقوم بعرض المستضدات على التائيات التي تحرر الليمفوكينات

المنشطة للبالعات لتقوم بعدة وظائف مثل إفراز السيتوكينات والتهام الجراثيم وبلعمة الأورام كما يوضح ذلك الشكل رقم (45). إذاً تقوم البالعات بالوظائف التالية :

- استهلال (بدء) الحماية والتحصين من خلال بدء الالتهاب بافرازها للمنتجات التالية : إنترلوكين-6 IL-6 وعامل النخر الورمي TNF alpha والإنترلوكين-1 المنتج للبيروجينات (مولدات الحرارة).



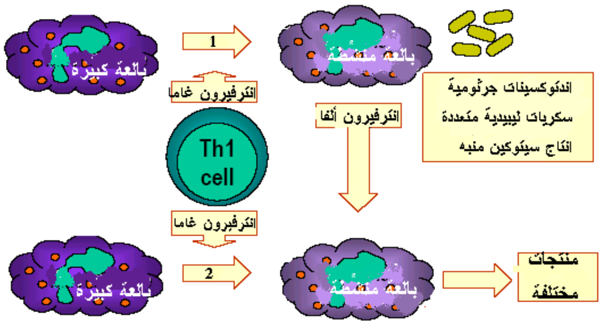
الشكل رقم (45) دور البالعات في الجهاز المناعي

- أما في عملية الرد المناعي فهي تقوم بعد عرض المستضدات بمايلي :

  - انتقاء نوع اللمفاويات التي ستنشطها من خلال : إفراز إنترلوكين-12 (IL-12) الذي ينشط المساعدات 1 Th1 بينما إفراز إنترلوكين-4 (IL-4) يسبب تنشيط Th2.
  - تنشيط الليمفاويات بانتاج إنترلوكين – 1 (IL-1).

- إعادة تنظيم النسج من خلال إفرازها للعديد من العوامل والإنزيمات كالإنزيمات المخربة مثل إنزيم الهيالورينيداز وإنزيم الإيلاستاز elastase اللذين يخربان جدر الخلايا وإنزيم الكولاجيناز Collagenase. بالإضافة لإفرازها عامل تحفيز الفيبروبلاست (الأرومات الليفية) لإنتاج الليفين وتحفيز ترميم الأوعية الدموية angiogenesis.
- تخريب النسج التالفة بإفرازها للإنزيمات المخربة والمواد الكيميائية الأخرى مثل إنزيم الهيالورينيداز وإنتاج البيراوكسيدات وتنشيط المتممة وإفراز إنترفيرون ألفا IFN α.
- الوظيفة المضادة للجراثيم : بإفرازها مواداً قاتلة للجراثيم مثل بيروكسيد الهيدروجين والجذور الهيدروكسيلية وبعض مركبات الحموض والليزوزومات.
- الوظيفة المضادة للأورام : من خلال إفرازها للعوامل السامة Toxic factors كأوكسيد النتريك وعامل النخر الورمي TNF α وتنشيط المتممة C3a وإنزيم البروتيناز الذي يخرب البروتينات.

كل الوظائف السابقة الذكر للبالعات الكبيرة تعمل فقط عندما تكون البالعات منشطة، وتنشيط البالعات الكبيرة يكون بتلقي إشارتين بطريقين مختلفين فإما أن تتلقى البالعات الكبيرة الإشارة الأولى من التائيات المساعدة Th1 التي تفرز الإنترفيرون غاما IFN γ وتتلقى الإشارة الثانية من الجراثيم نفسها بوساطة السكريات متعددة اللبيدات Lipopolysaccharide (LPS) الموجودة على سطح الجراثيم أو أن تتنشط بالتعاون بين إنترفيرون الفا وغاما IFN γ، IFN α (الشكل رقم 46). وأبسط مثال على فعالية البالعات الكبيرة المنشطة تظهر في القضاء على المكورات الرئوية التي تتواجد بشكل طبيعي في الرئتين وهي خارج الخلايا وهي السبب الشائع في موت معظم مرضى الإيدز بسبب تخرب التائيات المساعدة Th1.



الشكل رقم (46) : طرق تنشيط البالعات .

ثالثاً – الخلايا الحالّة الأخرى

آ – القاتلات الطبيعية Natural Killer (NK)

وهي خلايا كبيرة ومحببة تنشأ من نقي العظام وتفتقر إلى معظم مميزات التائيات والبائيات فهي لاتملك مستقبلات CD3 أو TCR ولكنها تملك مستقبلات ذات ألفة ضعيفة لقسم الـFc من جزيء الغلوبولين المناعي من الصف IgG تدعى Fc R III (CD 16) تتمايز إلى بالعات كبيرة أو خلايا حبيبية ولا تتمايز في الغدة الصعترية (التيموس). يساهم الإنترلوكين-2 (IL-2) في تمايز القاتلات الطبيعية إلى قاتلات منطشة باللمفوكينات Lymphokine-activated killer (LAK).

1 – آلية تأثير القاتلات الطبيعية

تؤثر القاتلات الطبيعية بنفس الآلية التي تؤثر بها التائيات السامة ولكنها غير مقيدة بمعقد التوافق النسيجي، وتستطيع كذلك قتل الخلايا المخموجة بالفيروسات وبعض الخلايا الورمية. تثبط المستقبلات الكابحة للخلايا القاتلة Killer inhibitory receptors (KIRs) (التي تتعرف على الـ MHC I) عملية القتل. فالخلايا الورمية والخلايا المخموجة التي تمنع تصنيع MHC I تقتل من قبل القاتلات الطبيعية فهي تؤمن وسيلة دفاع مميزة للجسم. ومن جهة أخرى الخلايا المرتبطة بالـIgG تتعرف عليها القاتلات الطبيعية بوساطة الـCD16 وتقتلها. أما القاتلات امنشطة بالليمفوكينات LAK فتستطيع قتل طيف واسع من الخلايا بما فيها بعض الخلايا السليمة وهي الخلايا السائدة في عمليات التطعيم ونقل الأعضاء وخاصة في عمليات نقل نقي العظام.

رابعاً –صفات التنظيم المناعي

تتميز الاستجابة المناعية ضد أي وافد غريب أو أي عامل ممرض بالصفات التالية:

- تتحدد قدرة الرد المناعي وقوته بالتوازن بين نشاط اللمفاويات والتحمل للمستضد الوافد.
- تتحدد طبيعة الرد المناعي بخواص ووظيفة ونوع اللمفاويات التي تستجيب للمستضد.
- تتحكم آليات تنظيم المناعة في مراحل التعرف والتنشيط والتأثير من مراحل الرد المناعي. ويلخص الجدول رقم (8) العوامل المؤثرة في الاستجابة المناعية.

الجدول رقم (8) : العوامل المؤثرة في قوة وطبيعة الاستجابة المناعية .

	تنشيط الاستجابة المناعية	تثبيط الاستجابة المناعية
مرحلة التعرف على الوافد		
اللمفاويات	تنوع مستقبلات اللمفاويات المتوافقة مع تنوع المستضدات	غياب جزيئات الـ MHC يؤهل ارتباط محددات مستضدية نوعية
عرض المستضدات	تواجد جزيئات الـ MHC التي سترتبط بالمستضدات	غياب جزيئات الـ MHC يؤهل ارتباط محددات مستضدية معينة بذاتها
مرحلة النشاط والتأثير		
طبيعة المستضد	القدرة على الاستمناع	أشكال يتحملها الجسم ولايتعرف عليها غرباء.
كمية المستضد	تختلف الجرعة المثلى باختلاف المستضدات	الجرعات العالية تسبب التحمل
طريقة الدخول	تحت الجلد، تحت البشرة	الطريق الوريدي، الطريق الفموي
المساعدات	تساعد وتنشط الخلايا المساعدة وتنتج تحفيزاً ثانوياً	المستضدات مع المساعدات تفتقد لصفة الاستمناع أو التحمل
الخلايا المساعدة	تواجد أشكال من التائيات المساعدة المحفزة (المنشطة)	غياب التنشيط الثانوي
التائيات النوعية للمستضدات	التائيات المساعدة	الخلايا الكابتة
أضداد الاستجابة المناعية الذاتية	منشطة أو مثبطة	تنشيط أو تثبيط
الأضداد	تعزز التعرف على المستضدات وعرضها من قبل البالعات	تراجع الأضداد
السيتوكينات	تضخم عروة الاستجابة المناعية	تأثيرات متناحرة للسيتوكينات المختلفة، تأثير كابح للاستجابة المناعية

الفصل التاسع

مجموعة المتممة

Complement System

أولاً – جملة المتممة

تتألف جملة المتممة من 25 بروتيناً تقريباً وهي طلائع إنزيمات موجودة في مصل الإنسان الطبيعي وكذلك عند الحيوان.

يشير تعبير متممة إلى قدرة هذه البروتينات على إتمام أو تقوية المكونات الأخرى من الجملة المناعية كالأضداد مثلاً. وهي أي المتممة عبارة عن آلية ثالثة للدفاع عن الجسم تعمل على حل الخلايا المخموجة. تتركب بروتينات المتممة بشكل رئيسي في الكبد، وتتأثر بالحرارة حيث أن تسخين المصل لدرجة 56 درجة مئوية لمدة نصف ساعة تسبب تعطل أو تخرب المتممة، أما الغلوبولينات المناعية فلا تتعطل بهذه الدرجة من الحرارة. كما أن جمع الدم مع مانع تخثر يسبب تخربها وكذلك تخزين المصل يخرب المتممة وخاصة C4.

تتألف جملة المتممة في الأصل من تسعة أنواع من البروتين أعطي كلٌ منها الرمز C (من Complement) ورقماً يدل على تسلسل دخوله في التفاعل فيما عدا البروتين C4 الذي أتى لأسباب تاريخية قبل C2 وهكذا فإن بروتينات المتممة هي C1، C4، C2، C3، C 5، C6، C7، C8، C9.

تتألف المكونة C1 من ثلاثة بروتينات اعطيت الرموز C1q، C1r، C1s وتدخل في التفاعل وفقاً للتسلسل السابق. يبدأ التفاعل بترابط المكونة C1q بالمعقد ضد–مستضد (في التفاعل المناعي يرتبط كل ضد بمستضده ويترسب على الغشاء الخلوي كما مرّ معنا)، وذلك لأن جذع الضد المتمثل بالمجال الثابت C4 للسلسلة الثقيلة ميو من الغلوبولين

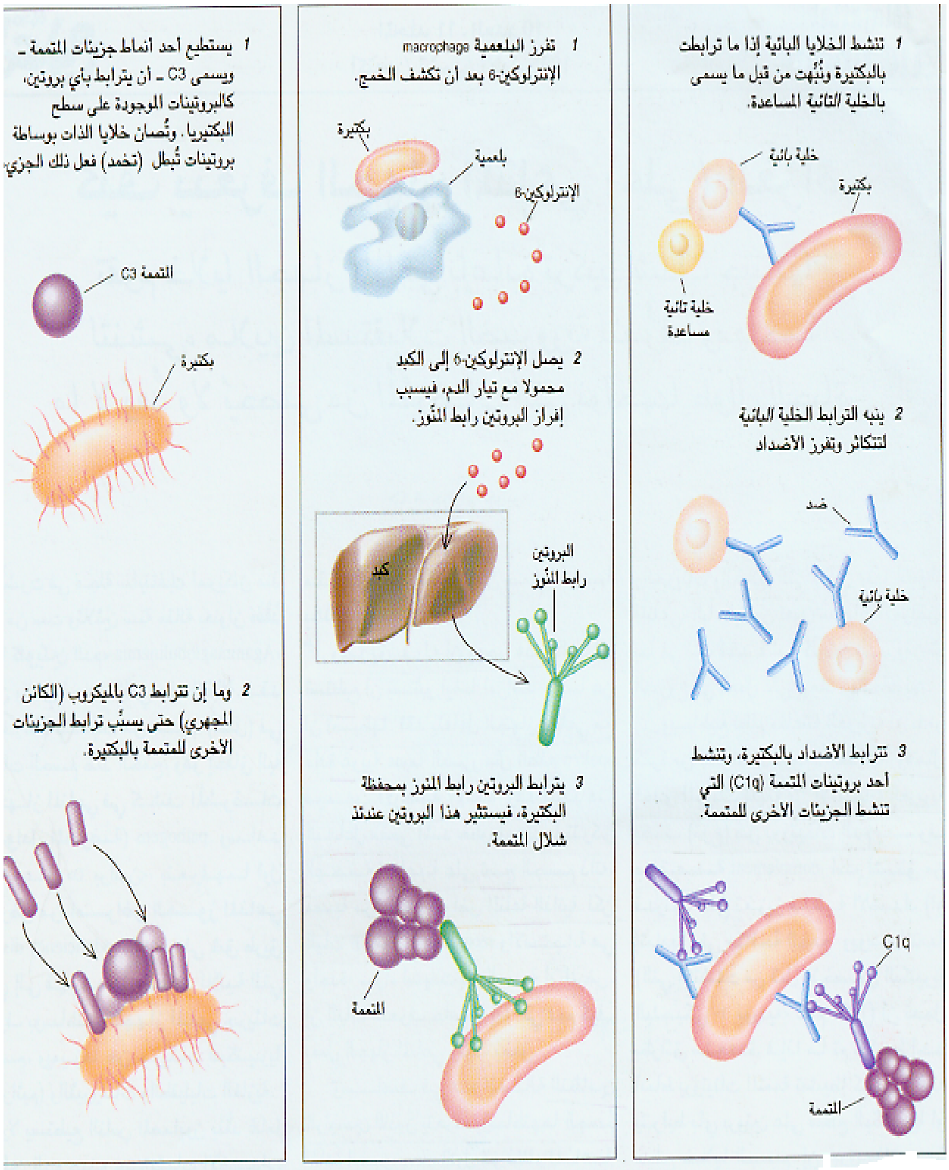
IgM وبالمجال C2 من السلسلة الثقيلة غاما من الغلوبولين IgG يحوي مستقبلاً نوعياً لـ C1q من جملة المتممة. تبدأ بعد ذلك سلسلة التفاعلات التي تشبه الشلال حيث ترتبط C1r بالمعقد ثم يليها C1s وهكذا. عندما يتم تفعيل إحدى المكونات فإنها تصبح ذات فعالية إنزيمية حالة للبروتينات فتشطر عندئذٍ المكونة التالية إلى جزأين : صغير يرمز له بـ a وجزء كبير نسبياً يرمز له بـ b إضافة للرمز الأصلي. فعندما تُفعّل C1s فإنها تشطر C4 إلى C4a وC4b التي تشطر بدورها C2 إلى C2a وC2b، ويتناول الإنشطار المكونات الأخرى C3، C 5، C6، C7، C8، C9. تتعاظم قوة التفاعل وتفعيل مكونات المتممة حتى يتسنى أخيراً ثقب الغشاء الخلوي مما يؤدي إلى حل الخلية بخروج مكوناتها إلى الوسط.

آ – تفعيل Activation أو تنشيط جملة المتممة

كما ذكرنا أن المتممة هي عبارة عن طلائع إنزيمية ولذلك يجب أن تفعل لتتشكل الإنزيمات الفعالة من أجل قيامها بالوظائف الحيوية المختلفة ويتم هذا التنشيط بمعقدات المستضد- الضد أو بالعديد من الجزيئات غير المناعية كالذيفانات الداخلية بأحد الطرق الثلاثة :

- **الطريق التقليدي أو الكلاسيكي.**
- **طريق الليستين** (بروتين رابط المنوز).
- **الطريق البديل.**

يحدث التفعيل المتسلسل لمكونات المتممة الأمر الذي يؤدي إلى إنتاج C3b وهو الجزء الأساسي في شلال المتممة (الشكل رقم 47).



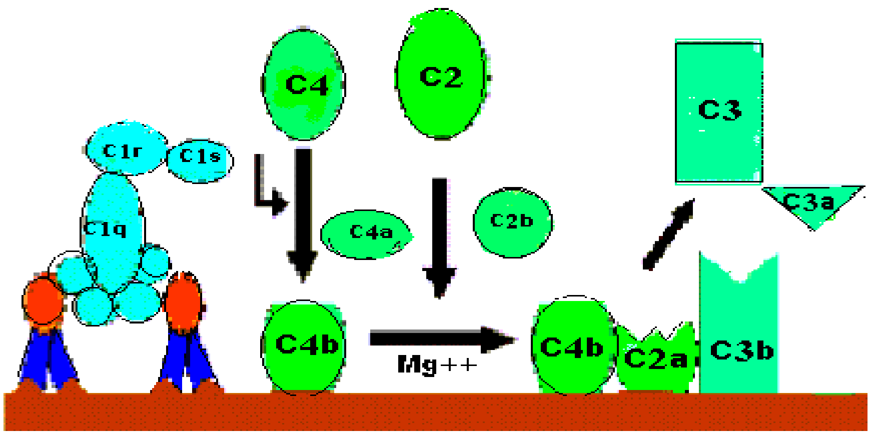
السبيل المدرسي (الكلاسيكي) سبيل الليستين السبيل البديل

الشكل رقم (47) : تبسيط لطرق استثارة المتممة .

1 – المسلك أو السبيل التقليدي (الكلاسيكي) Classical pathway

يبدأ تفعيل هذا المسلك إذا حدث تفاعل بين ضد–مستضد ولذلك يسمى السبيل المعتمد على وجود الضد Antibody dependent pathway. هذا التفاعل بين الضد والمستضد يفعل أولاً C1 الذي ينقسم إلى مكوناته C1q، C1r، C1s، ثم يشطر C1s المنشط إنزيمياً C4 إلى C4a وC4b، ترتبط C4a بغشاء الخلية أو بجزيئات المستضد بفضل الببتيد الحيوي النشط على منطقة التفاعل بينما ترتبط C4b مع C2 التي تنشطر إلى C2a وC2b. يشكل C2a وC4b معقداً C4b2a يعرف بـ كونفرتاز–C3 (C3-convertase) أي مكون التنشيط أو مفتاح التحويل، حيث يعمل C2a فيه عمل إنزيم لشطر أو قسم المكونات الأخرى، بينما يطرح C4b إلى الوسط الخارجي الصغير (ضمن منطقة التفاعل).

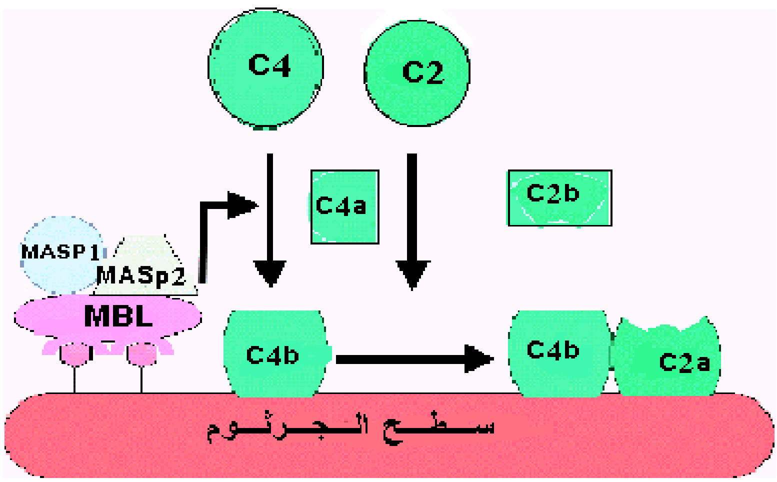
بوجود شوارد المغنيزيوم يشطر الـC3-convertase الـC3 إلى C3a وC3b، ثم يشكل C3b معقداً مكون من C4b2a3b يعرف بـC5–كونفرتاز الذي يقوم الآن بشطر C5 إلى C5a وC5b، ظهور الـC5-convertase هو علامة إنتهاء الطريق الكلاسيكي (الشكل رقم 48).



الشكل رقم (48) : تنشيط المتممة بالطريق الكلاسيكي .

2 – مسلك الليستين Lecitin pathway

تتفعل الـC4 دون حاجة لوجود معقد ضد–مستضد أي بدون تدخل الـC1 عن طريق مسلك الليستين. يقود هذا المسلك ثلاثة بروتينات هي : الليستين رابط المنوز ويسمى (MBL) Mannan-binding Lecitin (المنوز هو سكر يفرزه الكبد) وإنزيما بروتياز هما الليستين رابط المنوز المساعد في بروتيناز السيرين الأول والثاني mannan – (binding Lecitin –associated serine proteases (MASP-1 and MASP-2 (السيرين هو حمض أميني) وهذه البروتينات موجودة في المصل الطبيعي. يرتبط الـ MBL بسكر المنوز الموجود على سطح الجراثيم ذات المحفظة (كبسولة) الذي تفرزه أنواع عديدة من الجراثيم وخاصة الجراثيم ذات الكبسولة مثل الكليبسيلا وبنفس الوقت يرتبط مع MASP-1 وMASP-2 ليشكل معقداً على شكل MBL-MASP-1-MASP-2 الذي له نفس خواص المعقد ضد –C1–qrs الذي يرتبط بالأضداد وينشط C3 , C2. هذا المسلك له أهمية في عملية الدفاع غير النوعية ضد ممرضات محددة (ذات المحفظة التي تقي الجراثيم من البلعمة) قبل تشكل الأضداد (الشكل رقم 49).



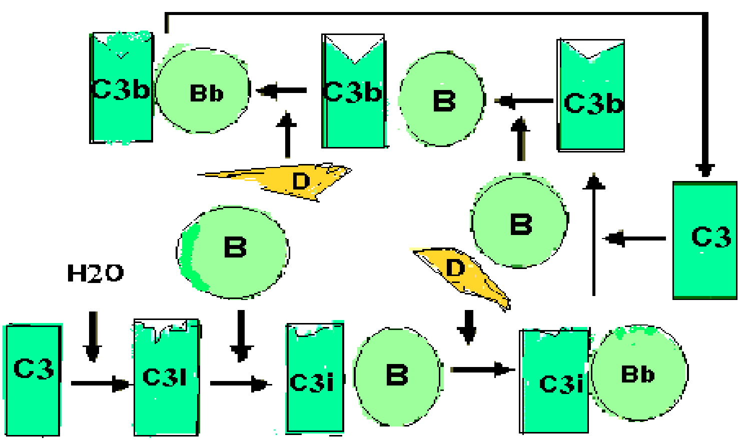
الشكل رقم (49) مسلك الليستين في تنشيط المتممة.

3 – المسلك البديل Alternative Pathway

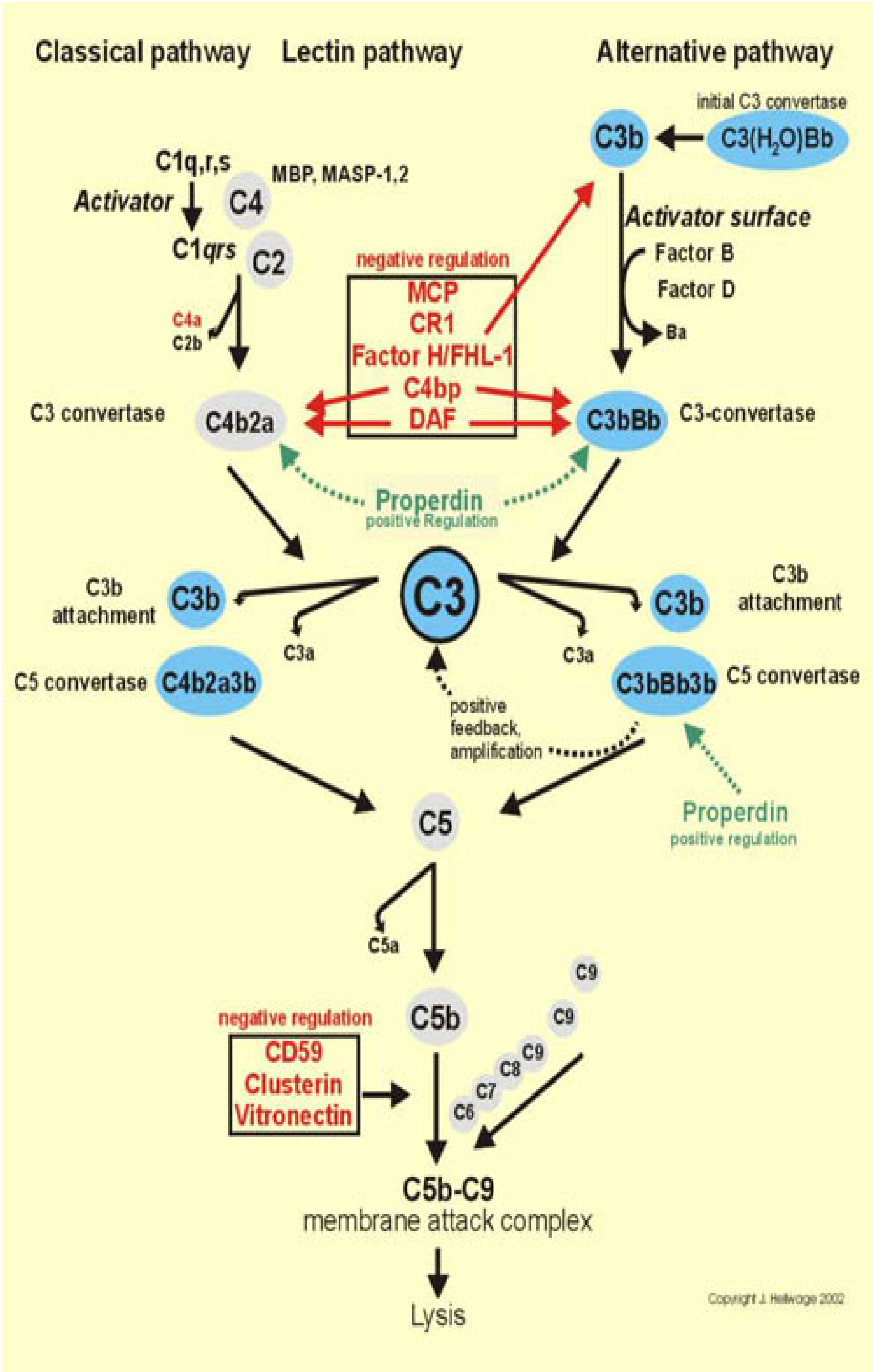
لا يحتاج تفعيل هذا المسلك لتفاعل بين ضد–مستضد ولذلك يسمى السبيل غير المعتمد على وجود الضد Antibody independent pathway. ويكفي لتفعيله وجود أربعة بروتينات من بروتينات المصل هيC3 والبروبردين والعامل B والعامل D. يعرف العامل B بسليفة منشط C3- proactivator C3، أما العامل D فهو إنزيم حالّ للبروتين ينشط العامل B. يبدأ تنشيط المتممة في هذا المسلك مباشرة من عند C3 حيث ينشط بوساطة المركبات المذكورة.

يحتوي الـ C3 على رابطة استر الكبريت تيواستر Thio – ester التي تعاني من حلمهة ذاتية في وسط مائي بما في ذلك المصل والدم ويتشكل المعقد

C3- H2O أو مايدعى C3i الذي يرتبط بوجود أيونات المغنيزيوم بالعامل B، مما يؤدي لانشطار العامل B إلى Ba , Bb بوساطة العامل D , يتشكل المعقد C3i-Bb الذي يعمل الآن كإنزيم يستطيع أن يشطر C3 إلى C3a,C3b، ثم يشكل C3b مع Bb معقداً هو C3bBb الذي يشبه كونفرتاز الـC3 الموجود في السبيل المدرسي أو السبيل الكلاسيكي وهكذا يتم التنشيط، (الشكلين رقم50 و51).



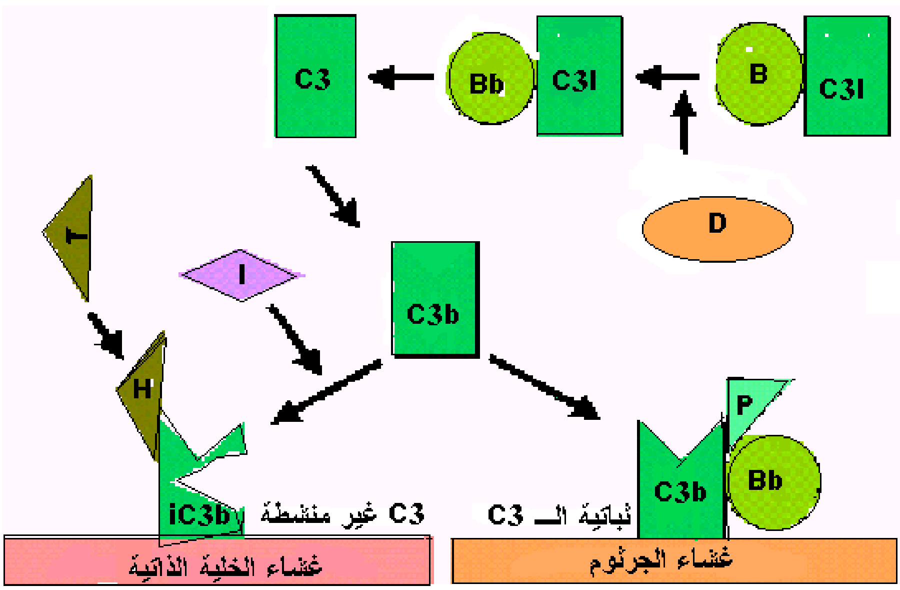
الشكل رقم (50) المسلك البديل في تنشيط المتممة



الشكل رقم (51) : الطرق أو السبل الثلاثة في تنشيط المتممة .

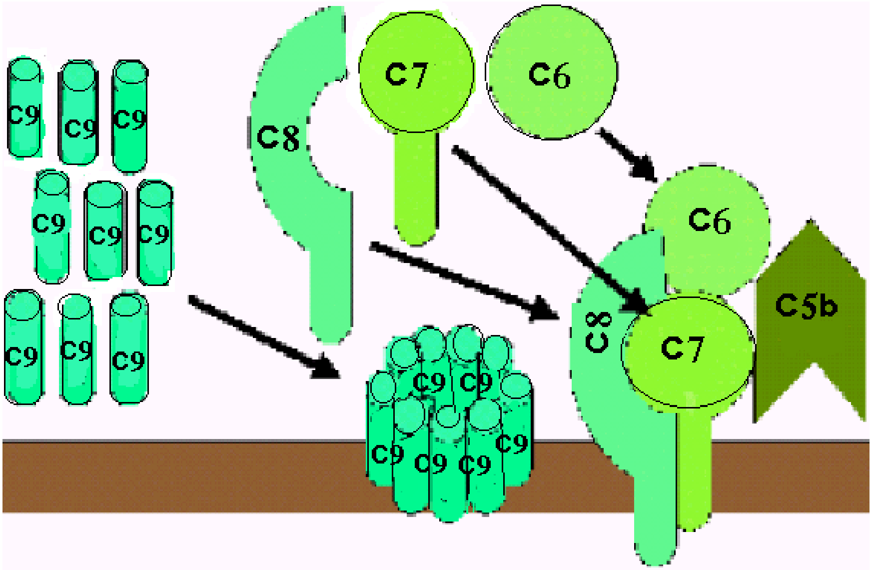
ب - ثبات كونفرتاز الـC3

إن مهاجمة الخلايا الجرثومية يتطلب ثبات كونفرتاز الـ C3 على سطح غشائها لكي يتم تنشيط شلال المتممة وبالتالي حلّ الجراثيم الغازية. بعض الجراثيم أو بعض منتجاتها (ببتيدات، سكريات متعددة) لديه القدرة على حماية سطحها من الـ C3 وبالتالي فإن العامل I يؤثر فيها ويتخرب المعقد C3bBb بسرعة كبيرة، لكن ارتباط هذا المعقد ببروتين البروبردين يجعله أكثر ثباتاً وهذا من مميزات المسلك البديل في تنشيط المتممة (الشكل رقم 52).



الشكل رقم (52) تأثير البروبردين في ثبات الـ C3 -كونفرتاز.

ثبات الـC3—كونفرتاز يسبب في شطر الـ C3 ليشكل المعقد C3bBbC3b الذي هو كونفرتاز الـC5 في المسلك البديل والذي يشبه كونفرتاز الـC5 في المسلك التقليدي المؤلف من المعقد C4b2a3b والذي يشطر C5 إلى C5a وC5b كما مرّ معنا في البداية. يرتبط الآن C5b إلى غشاء الخلية ويقوم بحلها (الشكل رقم 53).



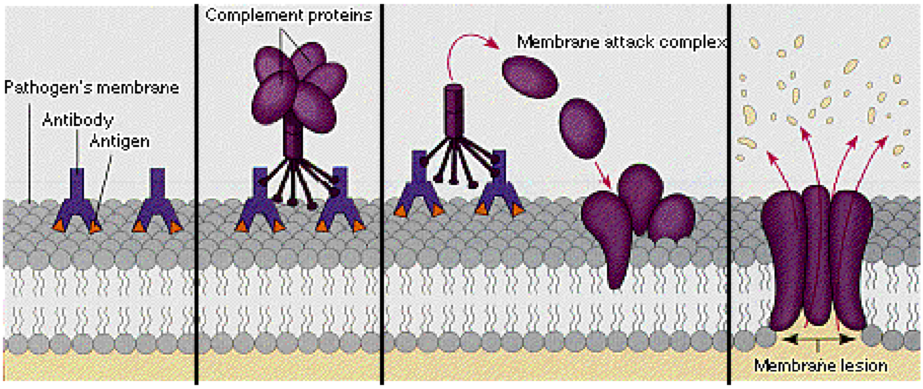
الشكل رقم (53) : المسلك الانحلالي أو المسلك المُحل .

تستطيع معظم الجراثيم سالبة غرام تنشيط المتممة بالمسلك البديل وكذلك بعض الجراثيم موجبة غرام وبعض الفيروسات وبعض الطفيليات وتتجلى أهمية هذا المسلك عندما يخمج الشخص لأول مرة بمتعضية مجهرية لأن الضد اللازم لتحريض السبيل التقليدي غير موجود.

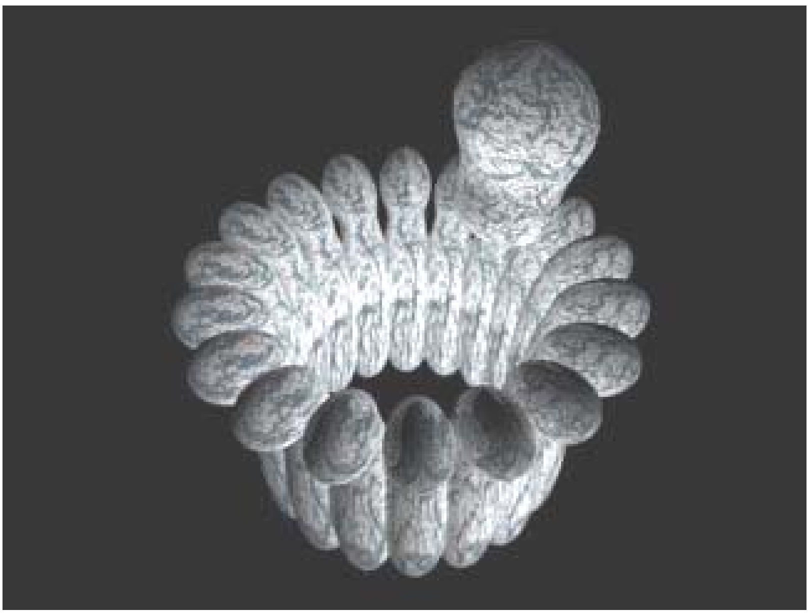
لا يتطلب هذا المسلك عمل مكوناته C1 وC4 وC2 على التوالي وإنما تنشط C3 وC5 دون الحاجة إلى C4 لذلك يستطيع المصل الذي يفتقر إلى C4 القيام بعمل المتممة وذلك بالمرور بالمسلك البديل، والمسلك البديل مشترك من C3 وحتى C9 مع المسلك الكلاسيكي.

بعد تكوين وتنشيط C5 بأحد الطرق السابقة تنشطر C5 إلى C5a وC5b وترتبط C5b مباشرة مع C6 ومن ثم مع C7 لتشكل معقد كارهاً للماء مؤلف من C5b67 الذي يلتصق بسرعة على غشاء الخلية. ترتبط C8 إلى هذا المعقد وتسبب إدراج أعداد كبيرة من C9 (انظر الشكل رقم 53). يقوم الآن هذا المعقد بثقب الغشاء الخلوي ويحل الخلية، انحلال الخلية هنا ليس إنزيميا وإنما فيزيائياً.

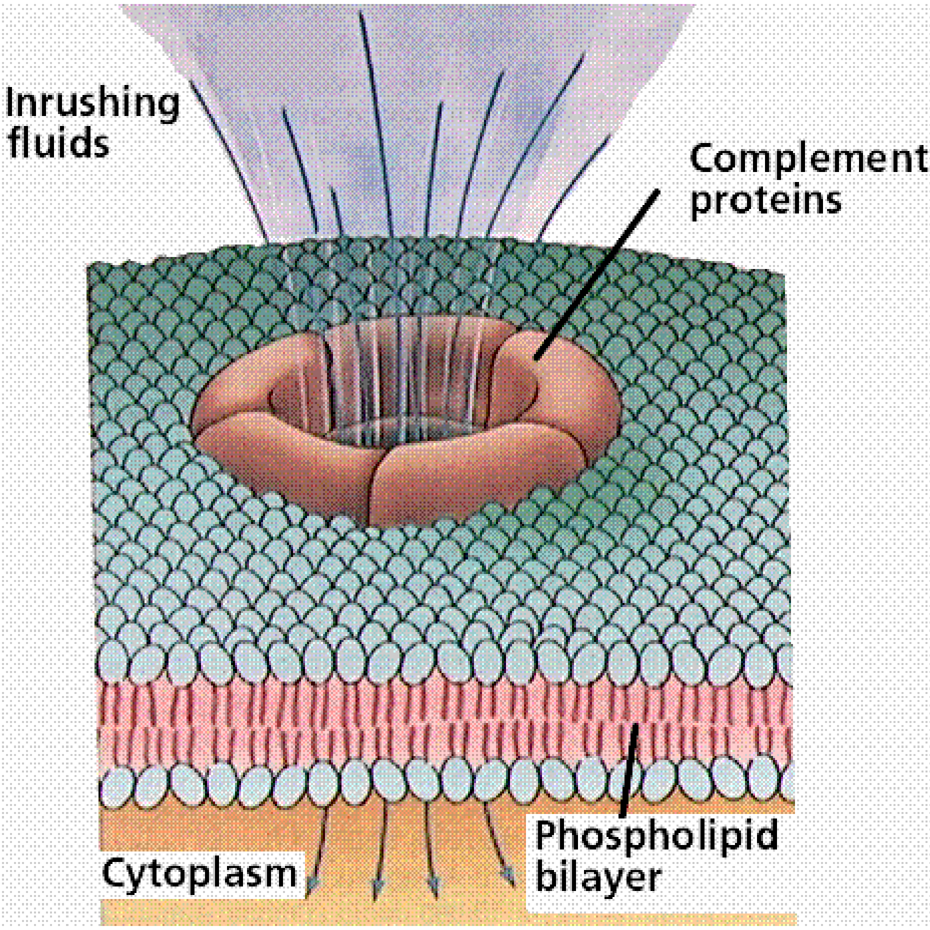
يستطيع المعقد C5b67 الإرتباط على سطح أي خلية دون تمييز مسبباً حل الخلايا، لكن الخلايا السليمة تستطيع كبح هذا المعقد بوساطة بروتين Vitronectin الذي يرتبط بالمعقد ويثبطه وبهذا يرتبط المعقد فقط على الخلية الهدف أي المخموجة التي تفقد هذا البروتين ليحلها (الأشكال ذات الأرقام 53 و54 و55 و56).



الشكل رقم (54) : آلية ثقب المتممة للجدار الخلوي للجراثيم وحلها.



الشكل رقم (55) : صورة بالمجهر الالكتروني
تبين تشكل الثقب في جدار الجرثوم من عناصر المتممة C8+C9

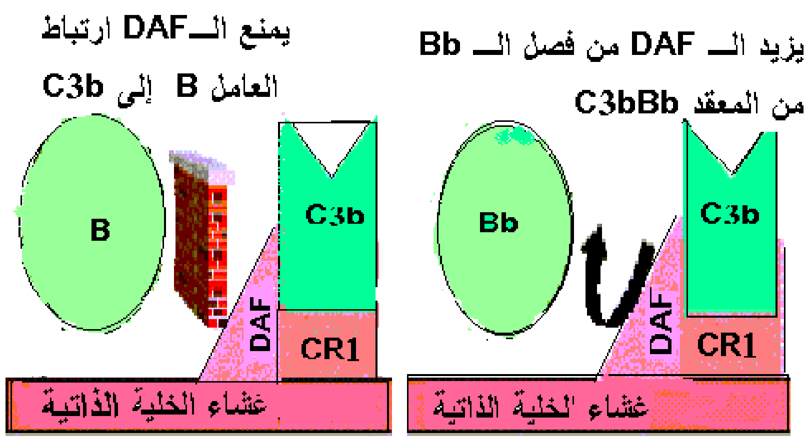


الشكل رقم (56) : تشكل عناصر المتممة (C9 وC8)
قنوات ضمن غشاء الخلية الهدف وتثقبه

جـ - تنظيم كونفرتاز الـC3 (تنظيم سبيلي المتممة)

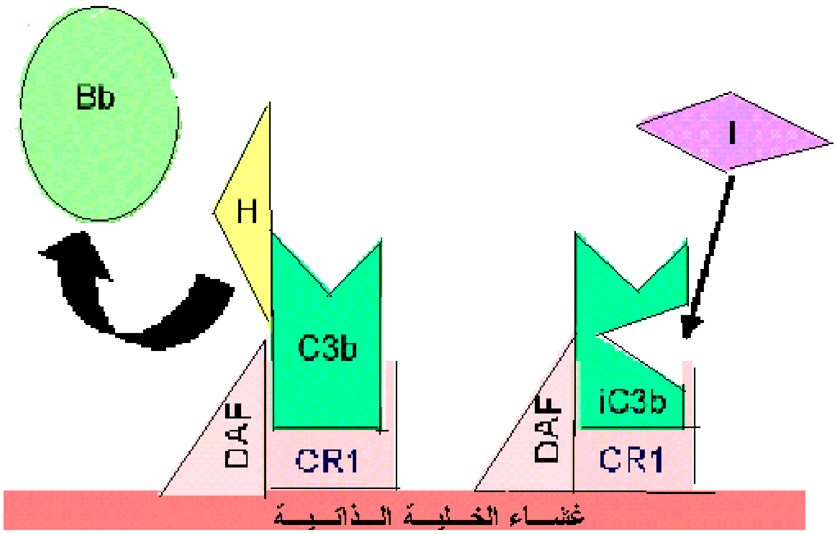
يقتضي وجود مكونات جملة المتممة بحالة فعّالة في المصل السوي تنظيم وضبط تفاعلات هذه المكونات وتنظيم تأثير الواحد منها بالآخر كي لا تخرج عن سيطرة الكائن الحيّ فتعمل ضد خلاياه ونسجه وتصبح عاملاً مهاجماً بدلاً من أن تكون وسيلة دفاع. فالمصل السوي (الطبيعي) يحوي مجموعة من البروتينات التي تتدخل في خطوات معينة من تسلسل أحداث المتممة وتنظم بالتالي مجموع الخطوات ككل.

فالمكون C3b حياته قصيرة في المرحلة السائلة أي في الدم إلا إذا وجد غشاء مناسب يتثبت عليه وهذا الغشاء موجود على معظم العوامل المرضة من الجراثيم والفيروسات والطفيليات. غياب الغشاء يؤدي إلى ارتباطه بسطح الكريات الحمراء في الدم من خلال مستقبلات الـ C3b الموجودة على سطح الكريات الحمراء التي تدعى CR1 مما يؤدي لحلها مسبباً فقراً في الدم. ولكن الخلايا الذاتية بما فيها الكريات الحمراء تستطيع تجنب الانحلال من قبل المتممة بوساطة عوامل التثبيط. ومن هذه العوامل العامل DAF الذي يتواجد إلى جوار المستقبلة CR1 عادة ويدعى عامل تسريع التخريب Decay accelerating Factor (DAF)، الذي يمنع من ارتباط العامل B مع C3b وبالتالي يسمح للمكونة C3b من الارتباط مع CR1، الأمر الذي يسوغ ارتباط العامل I مع C3b وبالتالي تثبيط كونفرتاز الـ C3 (C3 convertase) أي لايحدث تنشيط لباقي مكونات المتممة (العامل I هو مايدعى بالعامل البادئ Initiating factor (I–factor) الذي يستطيع إحباط فعالية C3b وC4b). إذن المكونة C4b المتشكلة في المسلك الكلاسيكي تنظم من قبل CR1 وDAF والعامل I. فتعطيل أو غياب الـ DAF يؤدي إلى انحلال الكريات الحمراء مسبباً فقر دم anemia (الشكل رقم 57).



الشكل رقم (57) تنظيم الـ C3 النشط من قبل الـ **DAF**.

من البروتينات الأخرى المثبطة للمتممة الموجودة في المصل هو العامل H الذي يعمل أيضاً على إزاحة العامل B ويرتبط مكانه إلى C3b، الأمر الذي يجعل C3b أكثر ملائمة للعامل I الذي يقوم بإحباط فعالية C3b. ومن هنا نجد أن كونفرتاز الـC3 المتشكلة في المسلك الكلاسيكي ينظم من قبل الـ CR1 وDAF والعامل I بنفس الآلية والفرق الوحيد هو وجود البروتين رابطC4b (C4b-BP) وليس العامل H الذي يجعلها أكثر ملائمة للعامل I، (الشكل رقم 58).



الشكل رقم (58) تنظيم تنشيط الـ C3 بوساطة عامل H والعامل I.

النقص الوراثي في أحد العوامل H , I يؤدي إلى تنشيط غير منظم لل C3 وبالتالي انهاك الجسم مما يسبب زيادة في قابلية الجسم للتعرض للأخماج المختلفة. هناك عامل آخر من مثبطات المتممة وهو العامل S وهو مثبط لمعقد المتممة المهاجم للغشاء الخلوي الذي يحوي C5b,C6,C7,C8,C9 ويحول دون عمله في الغشاء الخلوي الهدف ويحمي الغشاء الخلوي من عملية الحلّ التناضحي.

مما سبق يمكن القول بأن تنظيم المسلك التقليدي يتم في بادئ الأمر عبر تثبيط تكون المعقد المناعي المتكون من ارتباط الضد مع المستضد، فغياب المعقد المناعي وهذا

يعني غياب الأضداد التي ترتبط بها C1q,C1r,C1s أي أن المتممة لن تنشط. أما إذا حدث الارتباط بين المتممة والأضداد فإن مثبط الـ C1 الذي يدعى C1 inhibitor (C1INH) والذي يستطيع نزع صفة البروتياز (خاصية القدرة على شطر المكونات التالية) من C1r,C1s وبالتالي لن تنشط الـ C4 ويبطل مفعول التنشيط. أما في المسلك البديل فإن تنظيم وتثبيط تنشيط المتممة فيكون بوساطة العوامل H,I ,DAF,S وهذا الأمر يمنع تكون كونفرتاز الـ C5. أي إذا ارتبطت المتممة C3b على غشاء الخلية بوساطة مستقبلها CR1 فإن العامل I يمنع انحلال هذه الخلية بمساعدة العامل H. فالعامل I يبطل مفعول C3b من خلال تكوينه المعقد iC3b بمساعدة العامل Hالذي هو تميم العامل I. أما العامل H فهو يسبب افتراق المعقد C3bBb ويمنع من ارتباط الـ C3b مع العامل B وبالتالي يثبط الـ C3b. وعلى العكس فإن بروتين البروبردين يساهم في تثبيت وتنشيط الـ C3b الأمر الذي يعني استدراج باقي مكونات المتممة. والجدول رقم (9) يلخص أهم بروتينات جملة المتممة.

الجدول رقم (9) : أهم بروتينات جملة المتممة .

	المسلك الكلاسيكي	المسلك البديل	مسلك الليسيتين	المسلك الانحلالي
البروتينات النشطة	C1qrs, C4, C2, C3,	C3, B Factor D factor Properdin	Mannan binding protein (MBP), Mannan associated serine protease (MASP1, MASP2)	C5, C6, C7, C8, C9
البروتينات المثبطة	C1-INH, C4-BP Factors I* & H, DAF, CR1, etc.			Protein S (vitronectin)

ثانياً – دور المتممة في الدفاع

للمتممة عدة وظائف حيوية تنجزها في سبيل الدفاع عن الجسم وتساهم في كلا نوعي المناعة النوعية واللانوعية كما مرَّ معنا ويمكن تلخيص أهم وظائف المتممة العامة بما يلي :

- حل الخلايا الغريبة عن طريق حل بروتينات الغشاء الخلوي وثقبه.
- إحداث إنجذاب كيميائي للبلاعم إلى مكان حدوث تفاعلات تثبيت المتممة.
- ظاهرة الطهاية أي تصبح الجراثيم والخلايا الغريبة والخلايا المخموجة بالفيروسات مستذاقة من قبل البالعات نتيجة ارتباط مكونات معينة من بروتينات المتممة بسطوح هذه الخلايا مثلاً وتقوم بذلك المكونة C5a.

أ – الوظائف الحيوية للمتممة في الآليات الالتهابية

تلعب المتممة في المناعة الطبيعية اللانوعية الوظائف التالية :

- تساعد على الانجذاب الكيميائي (C5a).
- تساعد على هجرة العدلات والخلايا المحببة وخروجها من الدوران إلى مكان الأذية أو مواقع الالتهاب.
- إزالة الخلايا البدينة Mast cell وطرح مكوناتها إلى الدم. (الخلايا البدينة هي خلايا كبيرة موجودة في النسج، تحتوي السيتوبلاسما فيها على حبيبات قاعدية ويلتصق على سطحها IgE، فإذا تعرضت هذه الخلايا للمادة الأرجية النوعية لـ IgE تفاعلت معها، ونتيجة ذلك تسرب مركبات فعالة كالهيستامين والبروستاغلادين من هذه الخلايا محدثة حالة فرط التحسس) تنشيط العدلات والخلايا القاتلة الطبيعية والبلاعم.
- زيادة نفوذية الأوعية الدموية.

ب - الوظائف الحيوية للمتممة في الآليات المناعية

تقوم المتممة بعدة وظائف ذات أهمية بالغة في الآليات المناعية النوعية أهمها :

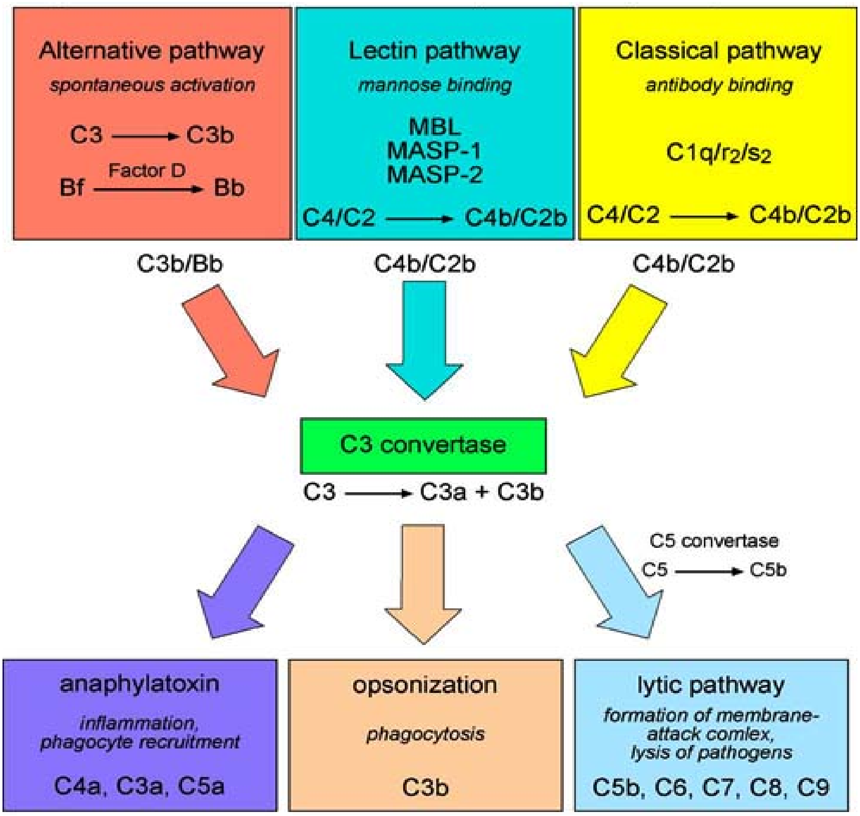
- حل الخلايا المخموجة والغريبة والكائنات الحية الدقيقة مثل الجراثيم سلبية الغرام والأوليات والفيروسات.
- المساعدة على الطهاية Opsonization أي تعزز البلعمة بوساطة C3b.
- كما تساعد عوامل المتممة على تراص الكائنات الحية كالحمات (الفيروسات).

ثالثاً - الوظائف الحيوية لأفراد المتممة

لكل فرد نشط من أفراد المتممة عمل يقوم به من الوظائف الحيوية التي ذكرت سابقاً ويمكن ذكرها فيما يلي :

- C9-C5 : تكوين هذه العوامل النشيطة يؤهب لتحلل الخلايا وقتل الأحياء الدقيقة. حيث يؤدي انغراس المركب C5b6789 في غشاء الخلية إلى قتل أو انحلال أنماط عديدة من الخلايا ومن ضمنها الكريات الحمراء والجراثيم والخلايا الورمية. والحلّ الخلوي ليس عملية إنزيمية بل يبدو أن انغراس المركب يؤدي إلى تمزق الغشاء ودخول الماء والشوارد إلى الخلية.
- C5a, C4a, C3a : (أي المتممات المنشطة من C5-C3) تنبه الخلايا البدينة وتزيل تحببها عن طريق إطلاق الوسائط كالهيستامين مما يؤدي إلى زيادة النفوذية الوعائية وتساعد على انقباض أو تقلص العضلات الملساء.
- C5a : هو أحد أفراد المتممة الذي يساعد على الجذب الكيميائي حيث يجذب كلاً من C5a والمركب C567 الكريات البيض لتهاجر باتجاه C5a بشكل خاص، (يتشكل المعقد أو المركب من ارتباط أفراد المتممة ببعضها البعض).

- ارتباط أفراد المتممة المنشطة مع الغلوبولينات المناعية يقلل من اتحاد الأخيرة مع المستضدات وبالتالي يقلل من تكوين المعقدات المناعية من الضد- المستضد وما لها من تأثيرات مؤذية على الأنسجة.
- C3b : يتحد مع المستقبلات الموجودة على البلاعم والعدلات، وهذا يحفزها على عملية البلعمة. وتقوم كذلك بالطهاية وذلك باتحادها مع المعقدات المناعية نتيجة وجود مستقبلة لـC3b على الخلايا الحمراء والعديد من البالعات فإن هذه المعقدات تتحد مع الخلايا الحمراء أو البالعات التي يمكن تصفيتها من الدم في الطحال أو الكبد وبهذه الطريقة يتم التخلص من هذه المعقدات المناعية الضارة الشكل رقم (59)، والجدول رقم (10) اللذان يلخصان وظائف أفرد المتممة.



الشكل رقم (59) : الوظائف الحيوية المختلفة لعناصر المتممة.

الجدول رقم (10) : ملخص الوظائف الحيوية لأفراد المتممة .

مكون المتممة	التأثير الحيوي	التأثير	العامل المنظم له
C2b	تجميع سوائل الجسم	استسقاء	C1-INH
C3a	إزالة تحبب الخلايا القاعدية والبدينة، زيادة نفوذية الأوعية الدموية، تقلص العضلات الملساء، إنتاج تائيات كابحة	تآق (حساسية) تنظيم مناعي	كربوكسيل ببتيداز – (B (C3a-INA
C3b ومنتجاته	الطهاية وتنشيط البلعمة	البلعمة	العامل H والعامل I
C4a	تنشيط الخلايا القاعدية والبدينة، زيادة نفوذية الأوعية الدموية، تقلص العضلات الملساء	تآق (حساسية)	C3a-INA
C4b	طهاية	بلعمة	C4Bb، العامل I
C5a	تنشيط الخلايا القاعدية والبدينة، زيادة نفوذية الأوعية الدموية، تقلص العضلات الملساء جذب المعتدلات وتنشيط تحرير الإنترلوكينات تشكيل تائيات مساعدة	تآق التهاب، فرط تحسس متأخر، تنظيم مناعي	C3a-INA
C5b67	جذب كيميائي، الالتصاق على الخلايا	التهاب، حَلّ الخلايا الهدف	بروتين S

رابعاً - الحالات المرضية الناجمة عن غياب بعض أفراد المتممة

يوجد كثير من الحالات المرضية الناجمة عن غياب واحد أو أكثر من أفراد المتممة وأحياناً غياب العوامل المنشطة أو المثبطة التي تنظم شلال المسلك التقليدي أو البديل. ويمكن ذكر بعضها فقط :

- قد يترافق غياب أي فرد من أفراد المتممة المسؤولة عن المسلك التقليدي مع التهاب الأوعية والتهاب الكبب والكلية والأخماج المقيحة.
- يترافق غياب العوامل المنشطة للمسلك البديل مع انتشار الأخماج المقيحة.
- يؤدي الغياب الوراثي لمثبط C1 إلى الوذمة الوعائية الوراثية.
- ترتبط المركبات المناعية بالمتممة ولذلك تكون مستوياتها منخفضة في أمراض المركبات المناعية مثل التهاب الكبب والكلية الحاد، وإن ارتباط المتممة (تفعيلها) يجذب العدلات التي تطلق إنزيمات تخرب النسج.

آ - قياس مستوى أفراد المتممة

يفيد في الحالات التي تؤدي إلى النقص سواء كان ذلك لأسباب وراثية لفرد أو أكثر من أفراد المتممة أو لأسباب مكتسبة وأهمها الحالات التي يحدث فيها تفاعل مناعي.

ارتفاع مستوى أفراد المتممة ليس له فائدة تشخيصية لأن بروتينات المتممة تعتبر من ضمن مجموعة بروتينات الطور الحاد أي ترتفع في معظم الحالات الحادة كالالتهابات والرضح والأورام.

يمكن قياس أفراد المتممة بعدة طرق مثل :

- قياس المقدرة الانحلالية CH50 : يقيس هذا الاختبار بشكل كمي المقدرة الوظيفية لجميع عناصر المتممة ككل. ومبدؤها مقدرة المصل المراد اختباره على إحداث انحلال 50% من كمية معينة من معلق خلايا الخروف الحمراء المحسسة بأضدادها.

وفي هذا الاختبار يقدر نشاط كل من المسلك التقليدي والبديل ولكن لا يكشف عن الاضطراب أو النقص في فرد معين في هذين المسلكين.

- قياس كمي لكل فرد من أفراد المتممة : ويتم في هذه الاختبارات القياس الكمي لكل واحد من أفراد المتممة على حدة مثلاً قياس C3 أو C4 . . . وتستخدم الطرائق المختلفة للقياسات المناعية في تلك الاختبارات مثل الانتشار المناعي أو طريقة العكر . . .

الفصل العاشر

الاستجابة المناعية
Immune Response

أولاً – الاستجابة المناعية

آ – تعريف الاستجابة المناعية

يقوم جهاز المناعة بحفظ الجسم من الأجسام الغريبة الداخلة إليه لأن وجود هذه الأجسام يشكل خطراً على توازن الجسم، لذلك يطور جهاز المناعة وسائل الرد المناعي المختلفة (طبيعية ومكتسبة) للوقاية من خطر هذه الأجسام (المستضدات) فالاستجابة المناعية هي مختلف العمليات الحيوية التي تتم في الجسم عند تعرضه لمستضد غريب عنه في محاولة للتخلص من هذا المستضد وذلك بتكوين الأضداد النوعية له في حين أنه يقصد بهذه العملية :

- إزالة الأجسام الغريبة والتخلص منها من الجسم.
- تحييد أو معادلة المستضدات الخارجية الضارة بالجسم (الجراثيم المعدية والفيروسات والمواد الحية الفعالة) ولكن تحت ظروف خاصة، إذا تعرض الجسم لنفس المستضدات لمرة ثانية فقد يثير ذلك استجابة مؤذية ومخربة للأنسجة (فرط التحسس Hypersensitivity).
- مقدرة الجهاز المناعي الفائقة على تمييز الذات عن الغرباء ولكن في حالات خاصة قد تطرأ ظروف استثنائية يفقد فيها تلك الخاصية وعندها يكون الجسم أضداداً نحو مستضداته الذاتية Self-antigen (المناعة الذاتية Autoimmunity).

- عند دخول أي جسم غريب إلى الجسم فإن جهاز المناعة يقوم بمقاومة هذا الجسم الغريب عن طريق الأضداد أو تنبيه خلايا الدم البيضاء.

ب - أنواع الاستجابة المناعية

1 - الاستجابة المناعية الفطرية (الطبيعية اللانوعية)

وتشمل أنواعاً عديدة منها ما هو موجود في أنسجة الجسم المختلفة التي تكونت خلال مراحل التطور المختلفة وهي ضد جميع الجراثيم أي غير نوعية وغير خاصة بنوع محدد.

وهذه الاستجابة لا يتعلمها الجسم بل هي موجودة فيه قبل دخول الجراثيم والأجسام الغريبة إليه.

2 - الاستجابة المناعية المكتسبة (النوعية)

تظهر هذه الاستجابة خلال التطور النوعي للأنسجة اللمفاوية وغدة التيموس والطحال وتتكون كاستجابة للجراثيم والأجسام الغريبة الداخلة إلى الجسم (المستضدات).

جـ- العوامل المؤثرة في الاستجابة المناعية

- العوامل السامة للخلايا المكونة للأضداد " كالعقاقير السامة للخلايا (Cytotoxic Drugs).
- العوامل التي تتداخل مع انقسام الخلايا المكونة للأضداد (عوامل مضادات الانقسام)، وذلك عند توجيهها في وقت التلقيح أو قبل يومين من ذلك (كمادة 6- ميركابتوبورين 6-Mercaptopurine والأشعة السينية X-Rays).
- العوامل التي تتداخل مع العوامل الوراثية التي تسيطر على تكوين البروتينات.
- الهرمونات الستيروئيدية.

د - حدوث الاستجابة المناعية

تستعمل المتعضية اسلوبين من أساليب الدفاع النوعية الموجودة تحت تصرفها هما الرد المناعي الخلطي الذي يستدعي تدخل الأضداد والرد المناعي الخلوي الذي يتحقق عن طريق توسط الخلايا القاتلة القادرة على حل الخلايا الأجنبية.

إلا أن هذين الأسلوبين الدفاعيين لا يعملان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، بل إن هناك تعاوناً ومشاركة بين خلايا الجملة المناعية تتم ممارستهما بأساليب متعددة.

فعند دخول أي مستضد إلى الجسم (عن طريق الوريد مثلاً) فإن الجسم سيحاول التخلص من هذا المستضد على ثلاث مراحل . . .

1 - المرحلة الأولى

سيختفي في الدقائق الأولى 70-90% من هذا المستضد من الدم وذلك بعد مروره في الطحال والكبد والرئة، عن طريق البلعمة، خاصة وأن البالعات تتواجد بتراكيز عالية في تلك المناطق.

ومن الملاحظ أن بلعمة المستضدات الذوابة أصعب من الجزيئات غير الذوابة.

2 - المرحلة الثانية

هي مرحلة التعامل مع هذه المستضدات عن طريق تقويضها وهضمها بوساطة مجموعة الإنزيمات الحالة وتستغرق هذه العملية من عدة أيام إلى عدة أسابيع وكلما كانت جاهزية الجسم لصنع الأضداد عالية قصرت هذه الفترة.

3 - المرحلة الثالثة

هي مرحلة صنع الأضداد وأهمية ذلك تكمن في مساهمة الأضداد النوعية المتكونة تجاه المستضدات في جميع العمليات المناعية التي من شأنها التخلص من تلك المستضدات كالبلعمة والطهاية والهضم.

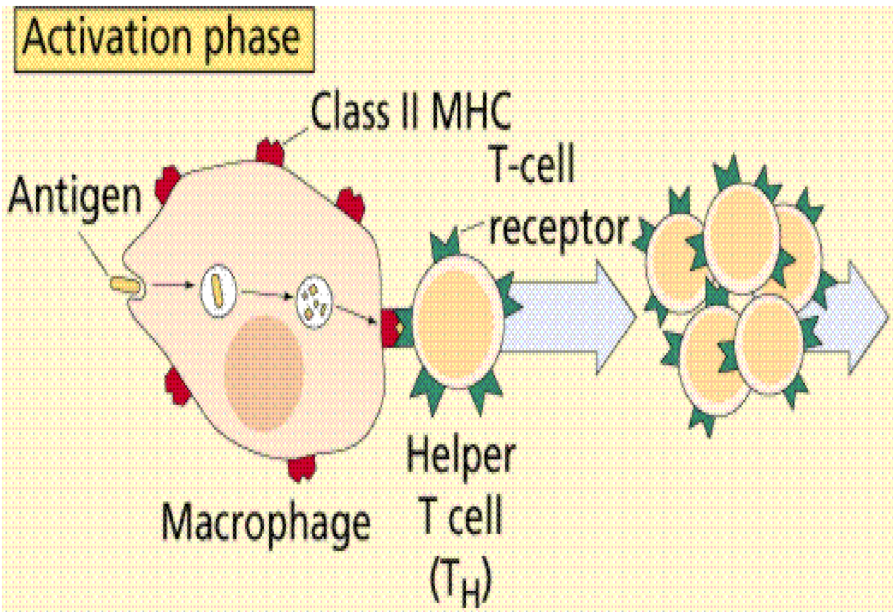
هـ- المراحل المختلفة للاستجابة المناعية منذ دخول المستضد إلى الجسم

1 - التعرف على المستضد

حينما يدخل المستضد إلى الجسم لا بد من عملية إعداد أولية ويحدث ذلك بأن يبتلع المستضد من قِبَلِ خلية بالعة والتي بدورها تقوم بهذا الإعداد ثم تعرض أجزاء من

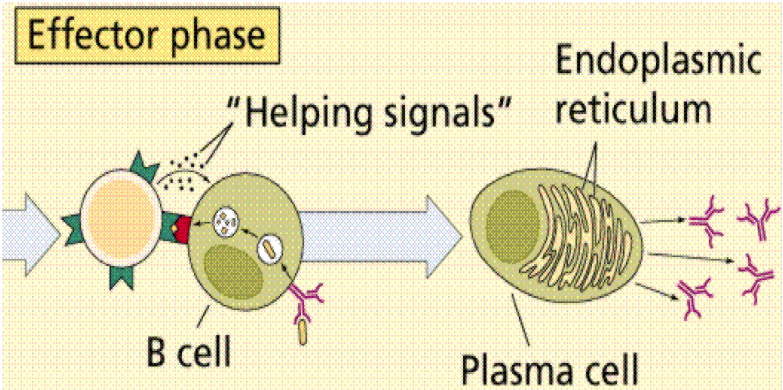
المستضد على سطحها للخلايا اللمفاوية، وتنشأ الاستجابة المناعية بدءاً من تعرف الخلايا اللمفاوية على المستضد وتختلف إجراءات التعرف وفقاً للخلايا اللمفية :

- الخلايا اللمفاوية B : تتعرف هذه الخلايا على المستضد عندما تكون حاملة لجزيئات الغلوبولينات المناعية الغشائية النوعية الخاصة بهذا المستضد.
- الخلايا اللمفاوية T : النوعية للمستضد وهي لا تتعرف عليه إلا إذا قدمته لها الخلايا العارضة للمستضد، حيث تحمل الخلايا البالعة بعد عملية البلعمة قطع من المستضد على غشائها الخلوي الذي يرتبط بمعقد التوافق النسيجي الكبير والتي يتم التعرف عليها عن طريق مستقبلات غشائية نوعية (الإبيتوب) محمولة على اللمفاوية T (الشكلين رقم 60 و61).



الشكل رقم (60) مرحلة التنشيط : عرض المستضدات

بوساطة الـ MHC II وتنشيط الخلايا التائية المساعدة.

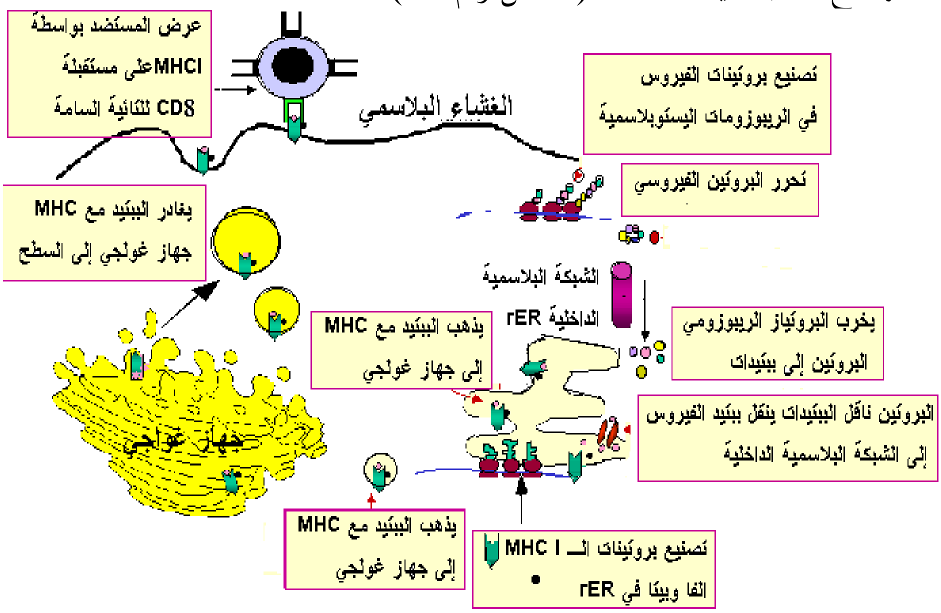


الشكل رقم (61) المرحلة الفعّالة : تنشيط البائيات بوساطة إشارات مساعدة من قبل التائيات المساعدة المنَشَّطة وتحولها لخلايا بلاسمية مفرزة للأضداد.

وفي جميع الحالات فإن المستضد هو الذي يصطفي الخلايا اللمفاوية النوعية التي ستقوم بعمل الاستجابة المناعية.

فظهور المستضدات على سطح البالعات بجانب معقد التوافق النسيجي الكبير من الصف الثاني (MHC-II) سيؤدي إلى تفاعلها مع خلايا تائية مساعدة (Th).

في حين ظهور المستضدات بجانب الصف الأول للمعقد (MHC-I) سيؤدي إلى تفاعلها مع خلايا تائية سامة Tc (الشكل رقم 62).

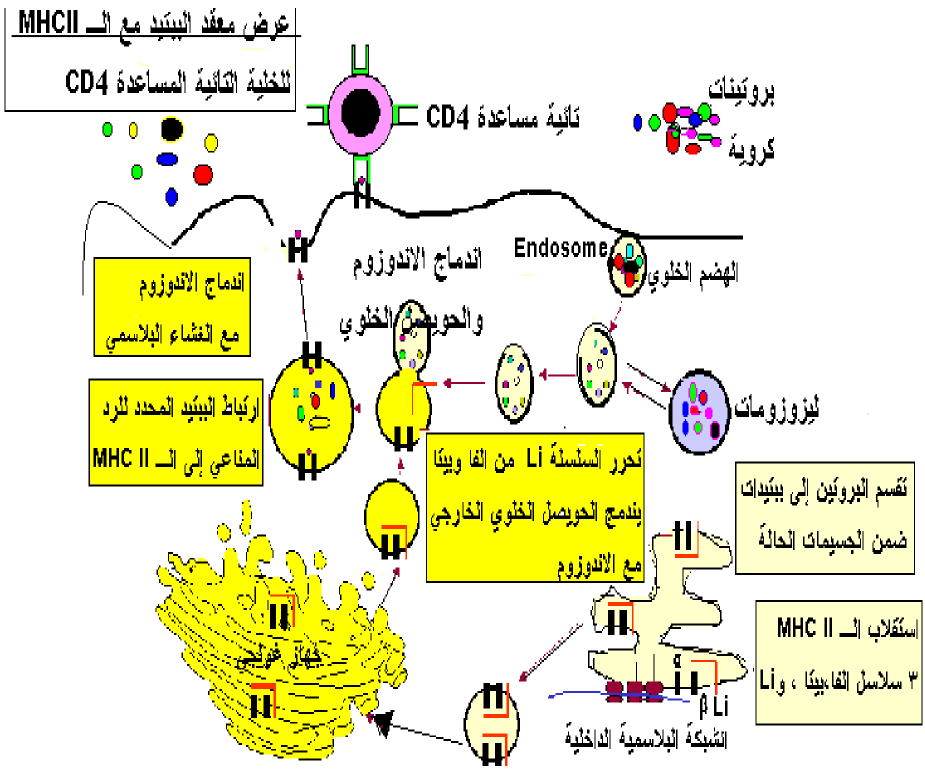


الشكل رقم (62) : عرض مستضدات الفيروس بوساطة الـ MHC I.

2 – تدخل اللمفاويات التائية (T) المساعدة

(ذات تأثير أو لحث اللمفاوية T و B على الانقسام) :

إن التعرف على المستضد الذي أدى لاصطفاء جماعة من الخلايا اللمفاوية لا يكون كافياً لحثها على الانقسام، فقد أثبتت تجارب ودراسات عديدة ضرورة مشاركة الخلايا اللمفاوية T في الوظائف التنظيمية فبعضها يكون ذا تأثير إيجابي مساعد (المساعدة Th) وبعضها ذا تأثير سلبي مثبط (التائيات السامة Tc). هذه الخلايا التائية T التي تعرفت بذاتها على المستضد المعروض عليها من قبل البالعات تعمل على إفراز مرسال كيميائي هو (الليمفوكين) Lymphokine الذي يؤثر في الخلايا الليمفاوية B أو T المصطفاة، انظر سابقاً (الشكل رقم 63).



الشكل رقم (63) : عرض المستضدات على التائيات بوساطة الـ MHC II

3 -تضخيم الرد المناعي

لا يتوفر في المتعضية سوى عشرات من الخلايا اللمفاوية التي تحتوي على المستقبل المطابق لمستضد ما.

فمن الضروري إذاً كي يصبح الرد المناعي فعالاً تضخيم هذا العدد كثيراً، لذلك فالخلايا اللمفية التي تم اصطفاؤها بالمستضد وتحريضها بمركبات الليمفوكينات المفرزة من قبل الخلايا المساعدة Th ستباشر في حث الخلايا البائية الحاملة لمستقبل المستضد على الانقسام وعمل نسيلة كاملة أي مجموعة من الخلايا المتماثلة وراثياً.

بعد طور تضاعف يأتي طور التمايز، الذي يؤدي لإعطاء خلايا فاعلة تبدي خصائص وصفات جديدة تتحول بنتيجتها بعض خلايا اللمفاوية B لتصبح خلايا بلازمية قادرة على إنتاج كمية كبيرة من الأضداد النوعية للمستضد.

كما وتتحول الخلايا اللمفاوية T لتصبح خلايا قاتلة أو سامة للخلايا Tc حيث ستتحد مع الخلايا المخموجة والمحتوية على سطحها المستضد ومعقد توافق نسيجي كبير من الصف الأول (MHC-I) وتقتل هذه الخلايا وتتخلص منها.

ثانياً – الذاكرة المناعية

تمكننا المعايرات الدقيقة من المقارنة بين الاستجابات الخلطية الحاصلة (الناتجة) عن التعرض الأولي للمستضد أو ما نسميه (بالاستجابة الأولية) أو عن التعرض للمرة الثانية بعد زمن من التعرض الأولي ويدعى (بالاستجابة الثانوية) أو الداعمة.

فالاستجابة الأولى تكون بطيئة الظهور في حين تتم الاستجابة الثانية بشكل سريع نسبياً.

يقوم المستضد باصطفاء عدد بسيط من الخلايا اللمفاوية B من بين الملايين المتوفرة ثم التضاعف الذي يلي عملية الاصطفاء وهذا ما يدعى بالاصطفاء والتضاعف النسيلي.

إن الخلايا المنفذة الناجمة عن هذه التحولات تتمتع بفترة حياة قصيرة بشكل عام يقدر بعدة أيام أو عدة أسابيع لكن بعضها يتميز بحياة طويلة الأمد تصل لعدة أشهر أو عدة سنوات. وهذه الخلايا الأخيرة هي خلايا الذاكرة وتشكل مصدر الاستجابة الثانوية.

آ - الاستجابة البدئية أو الأولية Primary response

عندما يصادف الجهاز المناعي مستضداً ما للمرة الأولى :

- يحدث ارتفاع ملحوظ في عيار الأضداد المصلي خلال أيام أو أسابيع (عادة 7-10 أيام) اعتماداً على طبيعة وجرعة المستضد وطريقة إعطائه أو دخوله (فموي، وريدي، عضلي...) يستمر تركيز الأضداد المصلي في الارتفاع لعدة أسابيع وخاصة الـ IgM ثم ينخفض وقد يصل إلى مستويات منخفضة جداً.
- إن أول أضداد تظهر هي IgM ويتلوها IgG أو IgA. تنخفض مستويات IgM في مرحلة مبكرة بالمقارنة مع مستويات IgG.
- قد تكون استجابة الجهاز المناعي سريعة بحيث يبدأ تكوين الأضداد في عدة دقائق إلا أن ظهور الأضداد في المصل بكمية قابلة للكشف قد تستغرق 7-10 أيام بعد التعرض للمستضد.
- تسمى الفترة بين دخول المستضد وبين ظهور الأضداد بفترة الكمون بعدها يبدأ مستوى الأضداد في الارتفاع ليصل إلى ذروتة في عدة أيام أو عدة أسابيع ويبقى ثابتاً لفترة قصيرة قبل أن يبدأ بالهبوط التدريجي.

ب - الاستجابة الثانوية Secondary response

عندما يصادف الجهاز المناعي المستضد نفسه، أو مستضداً قريباً جداً منه (أو ذا تفاعل متصالب معه) بعد أشهر أو بعد سنوات من الاستجابة الأولية للمرة الثانية :

- تحدث استجابة سريعة للأضداد (عادة 3-5 أيام) وبمستويات أعلى من الاستجابة الأولية ويعزى ذلك إلى بقاء (خلايا الذاكرة) حساسة للمستضد بعد التعرض الأول.

- تكون كمية IgM الناتجة في الاستجابة الثانوية مشابهة لكميتها في الاستجابة الأولية إلا أنه تنتج كميات أكبر بكثير من IgG وتبقى مستوياته لمدة أطول مقارنة بالاستجابة الأولية. كما أن هذه الأضداد تميل لربط المستضد بشكل أكثر إحكاماً أي أنها ذات شراهة أكبر وبالتالي لا تنفصل بنفس السهولة.
- تكون فترة الكمون قصيرة.
- كلما كانت الفترة بين الدخول الأول والثاني للمستضد أقصر كانت الاستجابة أقوى.

جـ- الاستجابة لمستضدات متعددة

عند التعرض لمستضدين أو أكثر بنفس الوقت ينتج الثوي أضداداً لجميعها.

يحدث التنافس بين المستضدات على آليات إنتاج الأضداد تجريباً إلا أنه يبدو قليل الأهمية من الناحية الطبية.

لذلك يستخدم التمنيع المشترك بشكل واسع مثل لقاح الدفتريا والسعال الديكي والكزاز (DPT) أو لقاح الحصبة والنكاف والحصبة الألمانية (MMR).

د - العمر والاستجابة المناعية

تكون المناعة أضعف من الحد المثالي على نهايتي المجال العمري (الوليد والكهل).

أما سبب ضعف الاستجابة المناعية النسبية عند الوليد فغير معروف إنما يبدو :

- أن وظيفة الخلايا التائية عنده غير ملائمة.
- تأتي معظم الأضداد عند الوليد من انتقال IgG الأم عبر المشيمة وهذه الأضداد الأموية تتخرب بحيث لا يبقى منها إلا القليل في عمر 3-6 أشهر وتكون عندها خطورة إصابة الطفل بالإنتانات عالية.
- حليب الأم أيضاً يحتوي على أضداد خاصة (IgA الإفرازي) الذي يستطيع حماية الوليد من الإنتانات التنفسية والمعوية المختلفة.

- يستطيع الجنين أن يشكل استجابة بـ IgM لبعض المستضدات مثل اللولبية الشاحبة (مسبب السفلس) التي تكتسب ولادياً.
- يبدأ تصنيع IgM وIgG بعد الولادة بفترة قصيرة.
- تكون الاستجابة لبعض المستضدات البروتينية جيدة وعليه يمكن البدء بالتلقيح ضد الشلل في الشهر الثاني من العمر ويستجيب الأطفال بشكل ضعيف لبعض المستضدات متعددة السكاكر، لذا يجب أن لا تعطى بعض اللقاحات المعدة للوقاية من بعض العوامل الممرضة كالعقدية الرئوية حتى عمر 18-24 شهراً.
- أما عند الكهول أو المسنين فتتراجع المناعة عادة. وهناك تراجع في استجابة IgG تجاه بعض المستضدات ويكون عنده خلايا أقل وتراجع في استجابة فرط التحسس المتأخر.
- ويكون تكرار وشدة الانتانات عند الكهول أو المسنين عاليين كما هو عند الصغار.

هـ- العوامل المؤثرة في العلاقة بين الجهاز المناعي والأنواع المختلفة من الأخماج

في الحقيقة أن الإصابة بخمج ما وشدة الأذية التي تنتج عن هذا الخمج تعتمد على عوامل كثيرة بعضها خاص بالمضيف وبعضها خاص بالخامج أو العامل المسبب للمرض.

1 - العوامل المتعلقة بالمضيف

وتشمل العوامل المتعلقة بالمضيف على :

- حالته الصحية العامة.
- عمره فالإصابة تكون أشد في نهايتي المجال العمري.
- جهازه المناعي وقوته.
- إذا كان قد تعرض سابقاً لنفس الخمج أم لا.

2 - العوامل المتعلقة بالخامج

تشمل العوامل المتعلقة بالخامج :

- مقدرته على اختراق الحواجز الطبيعية كالجلد والغشاء المخاطي...
- مقدرتة على التصدي لقوى الدفاع الجسمي سواء الطبيعية أو المكتسبة مثل وجود محفظة أو إفراز مواد واقية...

من أجل ذلك يختلف تعامل الجهاز المناعي في الجسم من إنسان إلى آخر ومن خمج ما إلى أخر ولكن هناك بعض العموميات التي يجب معرفتها في تعامل الجسم مع الأخماج المختلفة :

- أول العمليات الدفاعية التي يتصدى بها الجسم للأخماج هي عملية البلعمة وتنشيط مسالك المتممة وقد يستغرق ذلك عدة دقائق من وصول الخمج إلى داخل الجسم.
- لا يتضح نشاط تكوين الأضداد أو المناعة الخلوية إلا بعد عدة أيام من دخول الخمج إلى الجسم إلا إذا كان الجسم قد تعرض مسبقاً لنفس الخمج حينها تظهر الأضداد أو المناعة الخلوية بسرعة.
- نشاط الأضداد وعوامل جهاز المتممة هي اليد العليا في العملية المناعية في حالة الأخماج بالمتعضيات الحيوية الحرة في الدم أو سوائل الجسم في حين تكون المناعة الخلوية أكثر وضوحاً ونشاطاً في حالة الخمج بالمتعضيات التي تغزو داخل الخلايا.
- أعراض ومظاهر الخمج تظهر حينما يستطيع العامل الخامج أن يتهرب أو يتغلب أو يثبط العمليات المناعية والدفاعية العاملة وقت دخول العامل الخامج.
- بما أن الأضداد من النوع IgM تظهر بوفرة في بداية التعرض للخمج سواء في التفاعل المناعي الأولي أو الثانوي فالكشف عنه ذو أهمية خاصة في معرفة الإصابة الخمجية الحديثة وتنطبق هذه المقولة بشكل خاص على الأخماج التي لا تكون لها مظاهر نوعية أو واسمة لهذا الخمج أو حينما يتعلق الأمر بأخذ قرار سريع قبل ظهور كامل الصورة السريرية للخمج.

الباب الثاني

أمراض الجهاز المناعي

الهدف الأساسي من مختلف العمليات المناعية هو درء الأذى والضرر الناجم عن مهاجمة الجسم من قبل الأحياء الدقيقة والأجسام الغريبة. ولكن أحياناً يأتي الضرر من مكامن الأمان، وتتحول العمليات المناعية إلى أذية حقيقية تصيب الأنسجة والأعضاء وأحياناً الجسم كله وفي بعض الأحيان تقضي على الحياة بكاملها. ويمكن شمل الأضرار التي تنجم عن الانحراف عن الهدف الطبيعي للعمليات المناعية تحت خمسة عناوين :

يشتمل الباب الثاني على دراسة النقاط التالية :

- ☑ **فرط الحساسية Hypersensitivity .**
- ☑ **المناعة الذاتية Autoimmunity .**
- ☑ **رفض الغريسة Graft rejection .**
- ☑ **العوز المناعي .**
- ☑ **نقص المناعة المكتسب (الإيدز) .**

الفصل الأول

فرط الحساسية
Hypersensitivity

أولاً – الأرجية

الأرجية Allergy أو الحساسية Sensitivity أو التحسس Sensitization هي تفاعل مكونات معينة من الجهاز المناعي تفاعلاً قوياً مع موادٍ غريبة هي في الحالة الطبيعية غير مؤذية مثل التحسس لغبار الطلع والربو التحسسي والشرى والتحسس للبنسيلين ولسعات النحل. . . .

تدعى الحساسية اصطلاحاً الأرجية Allergy والمادة المحسسة تدعى المستأرج Allergen.

فالحساسية هي إذاً عندما تؤدي الاستجابة المناعية إلى تفاعلات متفاقمة أو غير ملائمة تؤذي النسج وبالتالي الثوي، عندئذ يطلق عليها تعبير فرط الحساسية أو الأرجية وفيها أي الأرجية توجّه بعض أجزاء الجهاز المناعي في الأفراد الأرجيين قوتها توجيهاً خاطئاً نحو مواد في الحالة الطبيعية غير مؤذية، مسببة أعراضاً مميتة أحياناً.

فالاستجابة الأرجية مسؤولة عن عدد كبير من العلل (الأعراض المرضية) كالتهاب الأنف الأرجي (التحسسي) والربو وغيرها الناتجة عن استنشاق أنواع مختلفة من حبوب الطلع أو مواد كيميائية (هي حميدة التأثير عادة).

كما أن كثيراً من الأطفال وبعض البالغين أرجيون (حساسون) للأطعمة وآخرون أرجيون لبعض الأدوية كالبنسلين مثلاً.

والأرجية ذات انتشار واسع وتحدث عندما يحاول الجهاز المناعي استئصال الطفيليات فالجسم ينتج في حال التعرض لكل من المستأرجات والطفيليات كميات كبيرة منIgE . أما عندما يصارع الجهاز المناعي الغزاة الآخرين وخاصة الجراثيم فإنه يعتمد على صفوف أخرى مختلفة من الغلوبولينات المناعية هي IgG, IgA, IgM, IgD. فالاستجابة الأرجية تطورت أصلاً لمساعدة الجسم على مكافحة الطفيليات.

إن المستأرجات المختلفة تستثير أعراضاً متباينة ففي المجاري التنفسية العليا ينجم عن التوجه الخاطئ للاستجابة المناعية العطاس واحتقان الأنف أي التهاب الأنف الأرجي أو التحسسي. أما في المجاري التنفسية السفلى فإن بإمكان الاستجابة المناعية أن تسبب تضيق القصبات الهوائية وانسدادها مسببة في تطور أعراض ربوية كالأزيز. كما أن النشاط المناعي في نسج الأنبوب المعدي المعوي قد تسبب أحياناً وبطريقة مماثلة الغثيان أو مغص البطن أو الإسهال أو الإقياء.

وأخيراً إذا دخل المستأرج الجسم فإنه سيصل الدورة الدموية بغض النظر عن الطريق التي دخل عبرها، ويصبح بإمكانه أن يحرض على التآق Anaphylaxis وهو تفاعلات أرجية تحدث في مواقع بعيدة عن نقطة دخول المستأرج. ويمكن للتفاعلات التآقية الخطيرة أن تتسبب في اضطراب الوظائف السوية في جميع أنحاء الجسم وقد تنتهي بالوفاة.

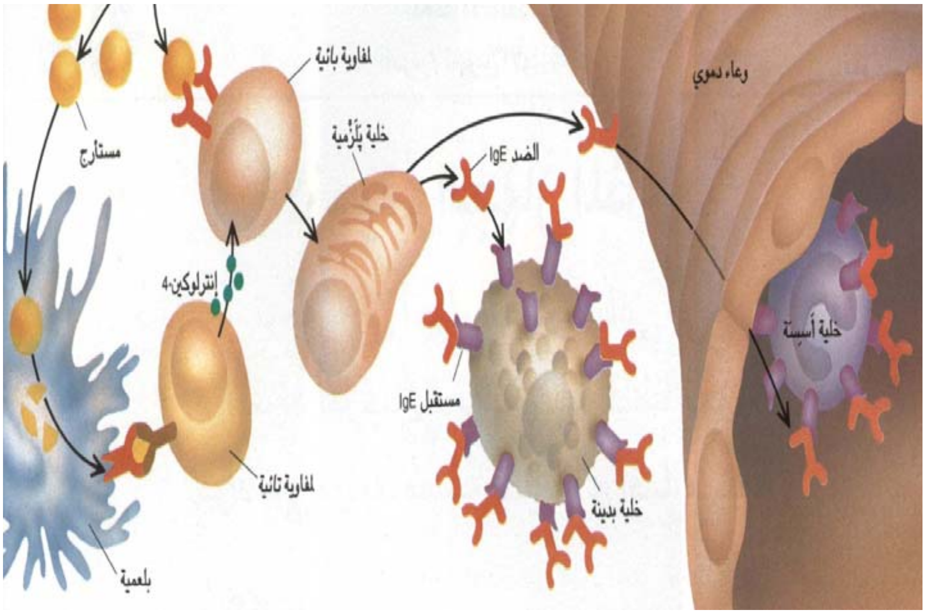
آ - مراحل الاستجابة الأرجية

وعلى الرغم من إمكان تغاير المظاهر السريرية للاستجابة الأرجية فإن الاستجابة تمر بمظاهر عامة تشمل ثلاث مراحل هي التحسس وتنشيط الخلايا البدينة والنشاط المناعي المتأخر :

1 - التحسس Sensitization

لا يُحْدِثُ التلاقي الأولي للمستأرج بالجهاز المناعي أية أعراض سريرية، بل يهيء الجسم ليتفاعل تفاعلاً فورياً في لقاءا ته التالية بالمادة المستأرجة.

يبدأ التحسس عندما تكتشف البالعات Macrophages المستأرج (غالباً مايكون بروتين) وتلتهمه وتقوم بتجزئته إلى قطع أو شدف، ومن ثم تعرض هذه القطع أو الشدف على سطحها (الشكل 64).



الشكل رقم (64) : مرحلة التحسس وارتباط الـ IgE بالخلايا البدينة

تتعرف التائيات المساعدة (Th) على شدفٍ معينة معروضة وترتبط بها وعندئذ تبدأ بإفراز الإنترلوكين-4 ومواد كيميائية أخرى تحث البائيات (B Cells) المجاورة لها على النضج والتحول إلى خلايا بلازمية مفرزة للأضداد. حيث تتحول الخلايا البلازمية في مرحلة ما من عملها عن إفراز الأضداد من نمط الـ IgM لتتحول إلى إنتاج الأضداد من نمط الـ IgE التي ترتبط بجزيئات المستأرج.

تستغرق مرحلة صنع الأضداد أياماً أو أسابيع حيث يكون المستأرج الذي استثار إنتاجها قد اختفى منذ أمد بعيد. ولكن جزيئات الأضداد IgE تستمر ولا تختفي وتترابط بوساطة الشدفة Fc بمستقبلات الغلوبولين IgE الموجودة على سطوح نوعين من خلايا الجهاز المناعي وهي الخلايا البدينة والخلايا الأسسة.

2 - تنشيط الخلايا البدينة

في اللقاء الثاني بين المستأرج والجسم يترابط المستأرج خلال ثوان بالأضداد IgE الموجودة على الخلايا البدينة.

وعندما يشغل المستأرج على الأقل جزيئتين من الأضداد IgE فإنه يشكل جسراً بينهما، ويؤدي هذا الترابط التصالبي Cross linking بدوره إلى تقريب مستقبلات IgE السطحية الأخرى.

تُفَعِّلُ هذه الأحداث إنزيمات موجودة في الغشاء الخلوي التي تحرض بدورها إنزيمات أخرى مثل التيروزين كيناز وفوسفوليباز C والبروتين كيناز C وتزيد من تدفق أيونات الكالسيوم. تحرض الإنزيمات والأيونات الحبيبات الموجودة ضمن الخلية البدينة أو الخلية الأسية على إطلاق محتوياتها.

- **ملاحظة** : يوجد عدد من المستثيرات تستطيع على نحو مستقل أن تحرض إطلاق المواد الكيميائية ذاتها ولكن الاستجابة الناتجة لا تصنف على أنها استجابة أرجية طالما الأضداد IgE لم تتدخل في التفاعل.

تنتج الخلايا البدينة من بين المواد التي تطلقها الهيستامين والبروستاغلانيدات Prostaglandins واللويكوترينات Leuekotrienes المسؤولة عن الأعراض التحسسية وتصنف ضمن مجموعتين من الوسائط وتعرف بالوسائط الأرجية Allergic mediators.

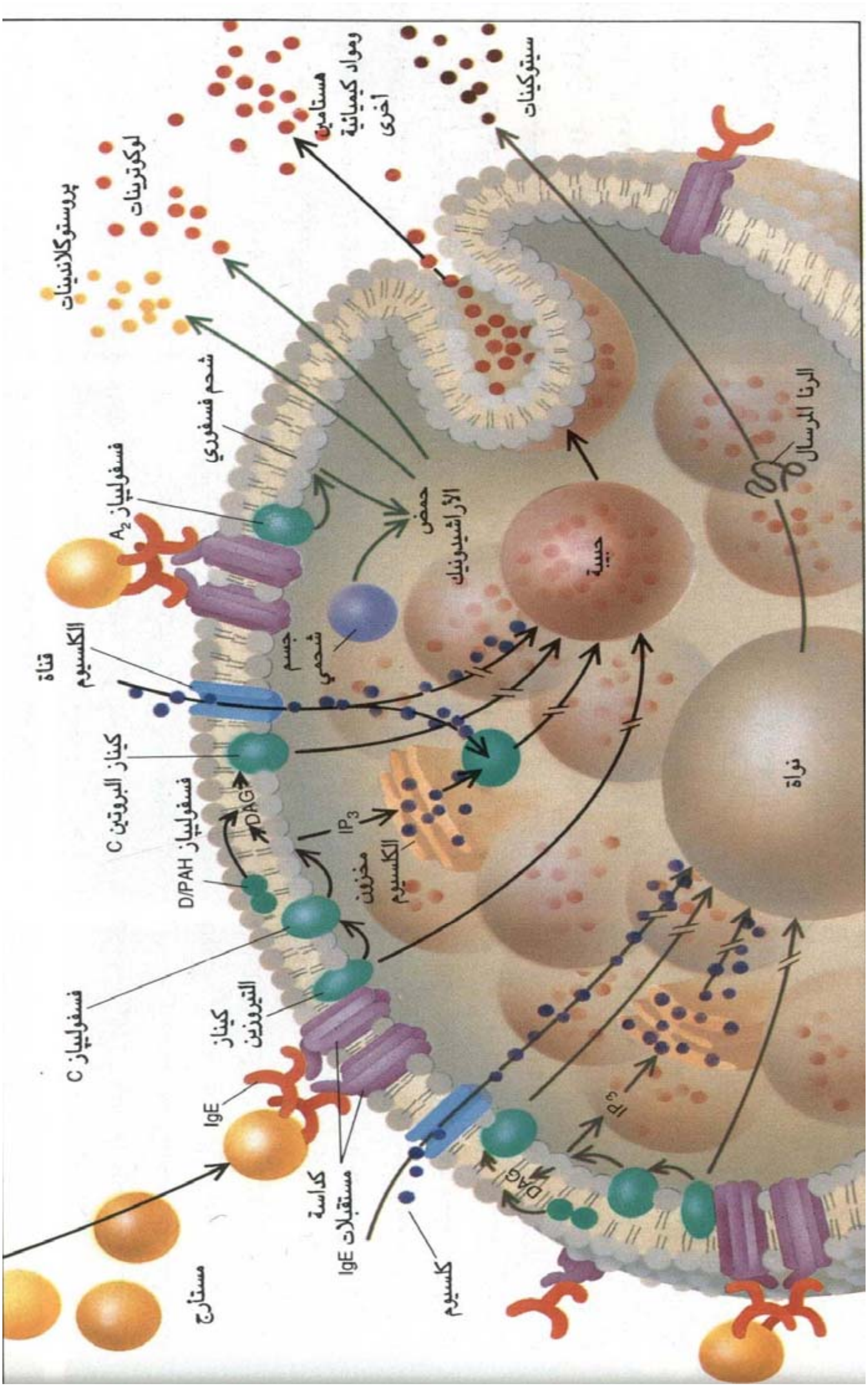
2-1- المجموعة الأولى من الوسائط الأرجية :

وهي مواد يتم تركيبها مسبقاً، أي تصنع قبل ترابط المستأرج ومن ثم تخزن في حبيبات مجهرية. إن الترابط التصالبي للأضداد IgE يحرض الحبيبات على أن تندمج بالغشاء الخلوي وعلى أن تقذف محتوياتها خارجاً. ومن أهم وأخطر هذه الوسائط مسبقة التشكل الهستامين فهو ينشط إنتاج المخاط من قبل الظهارة مسهماً في احتقان المجاري التنفسية. كما يستطيع الهستامين أن يسبب تقلص العضلات الملساء التي تغلف كعصابة

مرنة المجاري التنفسية القصبية والأمعاء الدقيقة كما يستطيع أن يوسع الأوعية الدموية الصغيرة مسبباً زيادة نفوذيتها، مما يسمح للسائل بالتسرب إلى النسج. وتؤدي هذه التغيرات الوعائية إلى الاحمرار والتورم. فإذا كانت هذه التغيرات واسعة الانتشار، فإنها قد تسهم في نشوء حالة مميتة تعرف بصدمة نقص الضغط Hypotensive shock : وهي هبوط كبيرفي ضغط الدم يكون مترافقاً بانخفاض مفاجئ وشديد في الزاد الأوكسجيني لكل من القلب والدماغ.

2-2- المجموعة الثانية من الوسائط الأرجية :

تتألف من الشحميات (الدسم) ومن أهمها البروستاغلاندين Prostaglandins واللويكوترينات Leuekotrienes، ويتم تركيب هذه المواد بعد أن تصبح جزيئات المستأرج على تماس مع الأضداد IgE التي تحملها الخلايا. وكما هو الحال مع الهستامين فإن نوعي الشحميات يسببان تضيق الأنابيب القصبية وتوسع الأوعية. والأسوأ من ذلك هو أن آثارهما تستمر لمدة أطول وأن الخلايا البدينة المنبهة تفرز إنزيمات ذات سمية كامنة. كما تحرر السيتوكينات أيضاً. ويبدو أن أعراض الهجمة الأرجية كلها تنبثق عملياً عن الإطلاق السريع للوسائط وللمواد الكيميائية الأخرى من قبل الخلايا البدينة (الشكل رقم 65 والجدول رقم 11).



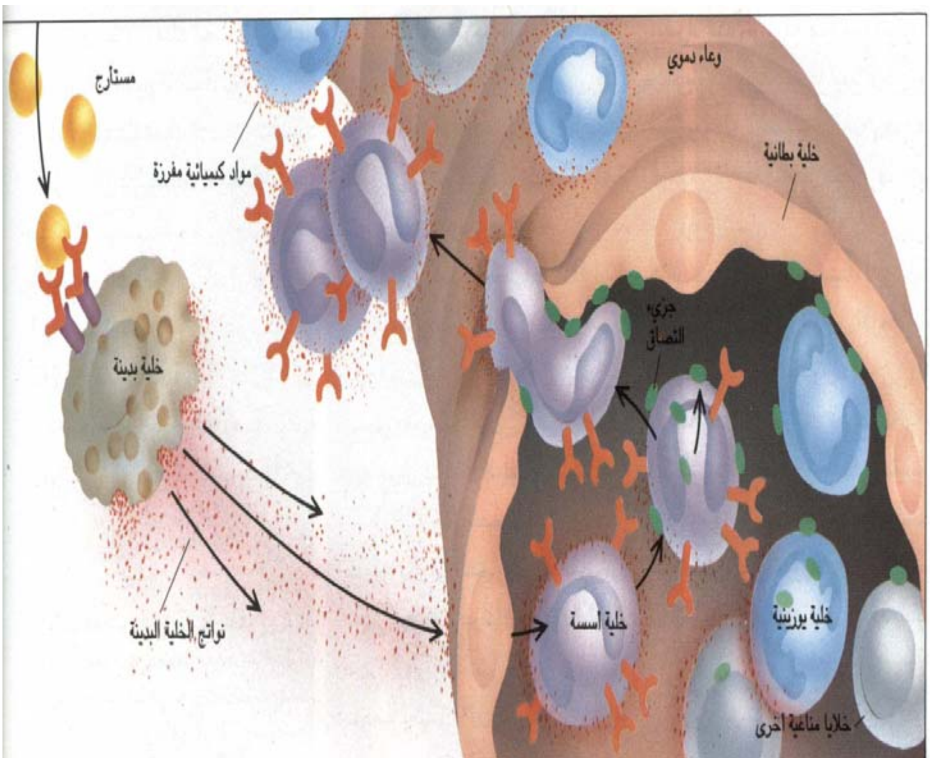
الشكل رقم (65) : تنشيط الخلايا البدينة وإطلاق محتوياتها .

جدول (11) : بعض وسائط التفاعلات الأرجية التي تطلقها الخلايا البدينة والأسسة المنشطة والمسؤولة عن كثير من الأعراض الأرجية :

نوع الوسائط	المادة الكيميائية	فعالية المادة	الأعراض
وسائط من الحبيبات	الهستامين	تضيق المجاري التنفسية القصبية	الأزيز، صعوبة التنفس
		توسيع الأوعية الدموية	احمرار موضعي في مواقع إعطاء المستأرج، إذا كان التوسع منتشراً فبإمكانه أن يسهم في هبوط الدم (حدوث الصدمة)
		زيادة نفوذية الأوعية الدموية الصغيرة	تورم النسج الموضعي، إذا كان تغير النفوذية منتشراً فبإمكانه أن يسهم في حدوث الصدمة
		تنبيه نهايات الأعصاب	حك الجلد وألمه
		تنشيط إفراغ المخاط في المجاري التنفسية	احتقان المجاري التنفسية
	عامل تنشيط الصفيحات	تضيق المجاري التنفسية القصبية	كما في حالة الهستامين
		توسيع الأوعية الدموية	كما في حالة الهستامين
الوسائط الشحمية	اللوكوترينات	تضيق المجاري التنفسية القصبية	كما في حالة الهستامين
		زيادة نفوذية الأوعية الدموية الصغيرة	كما في حالة الهستامين
	البروستاغلاندين	تضيق المجاري التنفسية القصبية	كما في حالة الهستامين

3 – النشاط المناعي المطول (تفاعل الطور المتأخر)

يمكن أن تحرض المواد الصادرة عن الخلايا البدينة النشيطة والخلايا المتجاورة معها بالنسج على هجرة الخلايا المناعية الأخرى مثل الخلايا الأسسة (التي تحتوي كالخلايا البدينة على حبيبات إفرازية) والحمضات Eosinophils واللمفاويات التائية T ووحيدات النوى Monocytes (وهي طلائع البلعميات النسيجية) لتهاجر من الدوران إلى النسج عن طريق إفراز المواد الكيميائية الجاذبة Chemotaxis فتلتصق الخلايا الجائلة مع الدم بالخلايا البطانية متدحرجة عليها لتعبر إلى المادة بين الخلوية المحيطة. تفرز هذه الخلايا المواد الداعمة للنشاط المناعي ولكنها بنفس الوقت تؤذي النسج، كما هو موضح في الشكل (66).



الشكل رقم (66) : تفاعل الطور المتأخر من فرط الحساسية.

وإثر انقضاء دقائق على استنشاق المستأرج، تتظاهر الأنشطة الخلوية للطور الحاد على شكل عطاس واحتقان أو أزيز وضيق بالتنفس. وتختفي هذه الأعراض لتعود بعد ساعات قليلة متوازية مع الغزو في الطور المتأخر للظهارة من قبل الخلايا الجائلة. وبالمماثلة فإن دخول المستأرجات عبر الجلد يستثير تفاعل الإنتباج والوهيج الحاد Wheal and flare reaction أي التورم والاحمرار متبوعاً فيما بعد بعودة التفاعل عودة مطولة.

ب - الاستجابة الأرجية المبكرة

تتفاوت تراكيز الأضداد غير IgE في الدم قليلاً من فرد لآخر، في حين يمكن للأضداد IgE أن تتغاير تغايراً ملحوظاً. مع ذلك تبقى مستويات الأضداد IgE في الأفراد الأرجيين أدنى بكثير من مستويات صفوف الأضداد الأخرى، إلا أن بإمكانها أن تصبح أعلى آلاف المرات في الأفراد الأرجيين منها في اللاأرجيين.

ويمكن تعليل وجود المستويات العالية غير العادية من الأضداد IgE بطبيعة الخلايا التائية النشطة في المرضى الأرجيين حيث الخلايا التائية المساعدة Th2 هي السائدة في الآفات الأرجية.

تفرز الخلايا Th2 الإنترلوكين-4 والإنترلوكين- 5، وكما هو معروف فإن الإنترلوكين 4 يستحث اللمفاويات البائية على إنتاج الأضداد IgE وليس الأنماط الأخرى من الغلوبولينات المناعية، في حين تفرز الخلايا Th1 الإنترفرون غاما والإنترلوكين-2 ولا تفرز نوعي الإنترلوكين-4 والإنترلوكين-5. وبالتالي فإن مزيج الخلايا Th1 وTh2 هو الذي يحدد فيما إذا كانت الخلايا البائية ستنتج جزيئات الأضداد IgE أو أنماط الأضداد الأخرى.

علماً بأن العقاقير القادرة على التدخل في تركيب الإنترلوكين-4 أو في فاعليته قد تساعد على خفض مستويات الأضداد IgE وتمنع بالتالي التفاعلات الأرجية.

جـ- أنماط فرط الحساسية

يمكن تقسيم ارتكاسات فرط الحساسية إلى أربعة أنماط رئيسية يتوسط الأنماط (Iو II وIII) الأضداد بينما تتوسط الخلايا النمط الرابع (IV).

- **النمط I** : فرط الحساسية التأقي (المباشر).
- **النمط II** : فرط الحساسية السام للخلايا.
- **النمط III** : فرط حساسية المعقدات المناعية.
- **النمط IV** : فرط الحساسية المتأخر.

1 - النمط I : فرط الحساسية التأقي (المباشر)

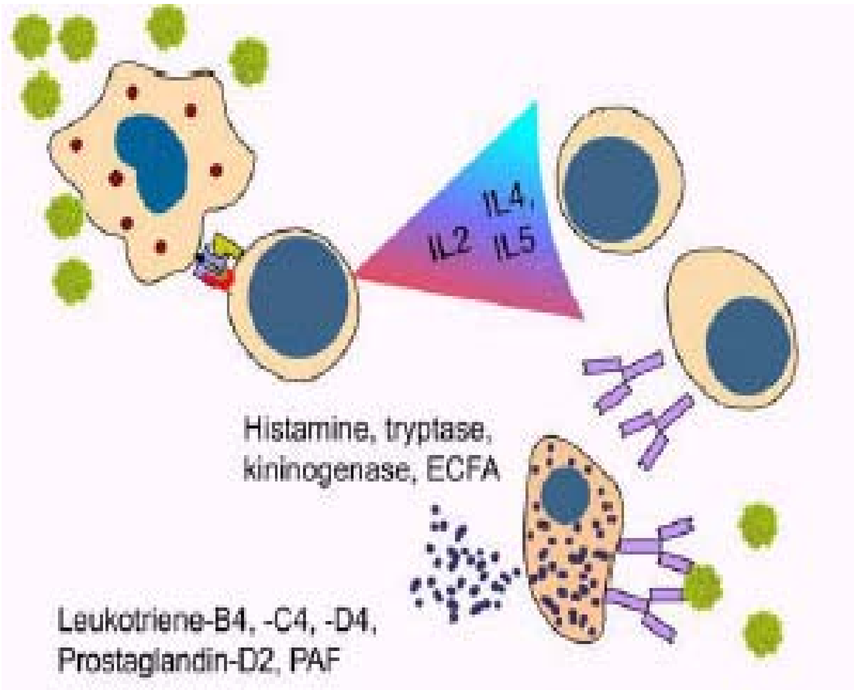
Anaphylaxis Hypersensitivity

يطلق على هذا النمط فرط الحساسية المباشر أو العاجل (immediate Hypersensitivity) لأن الأعراض والعلامات تظهر خلال دقائق من حدوث التماس مع المؤرج.

والخلايا المتوسطة في هذا النمط من فرط التحسس هي الخلايا البدينة والخلايا الأسسة والمفّعلة مسبقاً بوجود الغلوبولينات المناعية IgE على سطحها.

تعتمد شدة هذه المظاهر إلى حد ما على حجم جزيء المادة المؤرجة وعلى طريقة دخولها إلى الجسم سواء عن طريق التماس مع الجلد أو الاستنشاق أو الامتصاص من الأمعاء أو حتى عن طريق الحقن.

وكأمثلة على هذا النمط الشرى Urticaria والربو القصبي التحسسي والتهاب الأنف التحسسي والصدمة التأقية (الشكل رقم 67).



الشكل رقم (67) : آليات تشكيل وعمل النمط الأول من فرط الحساسية

2 – النمط II : فرط الحساسية السام للخلايا

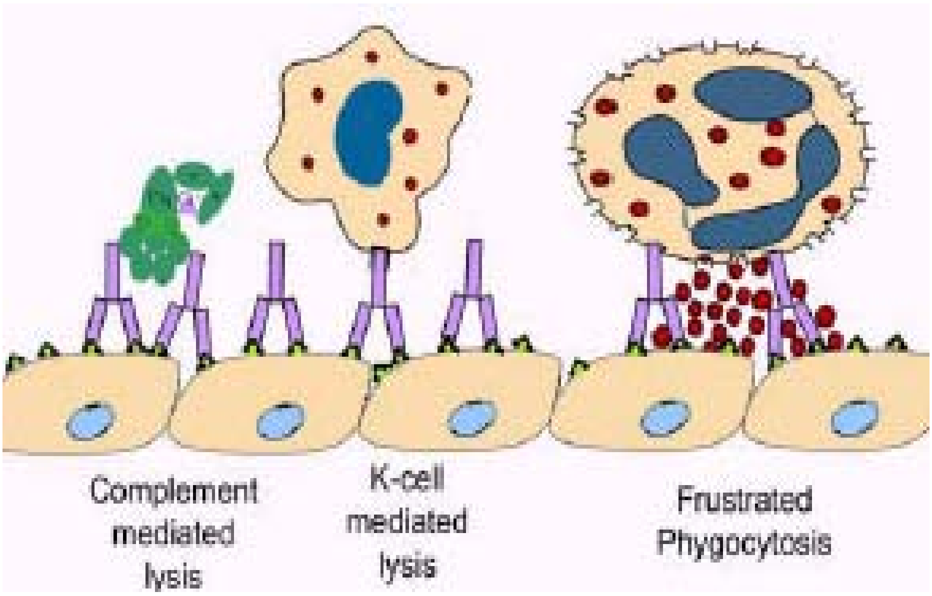
Cytotoxic Hypersensitivity

يُفّعِلُ الضد الموجه تجاه مستضدات غشاء الخلية المتممة، ويؤذي تلك الخلية. يتحد الضد IgG و IgMبالمستضد بوساطة الشدفة Fab ويعمل كجسر للمتممة بوساطة الشدفة Fc وكنتيجة لذلك قد يحدث انحلال بوساطة المتممة كما في انحلال الدم لحديثي الولادة وانحلال الدم عند نقل الدمِ (ABO) وانحلال الدم (Rh).

كما يمكن كنتيجة لتنشيط المتممة إضافة إلى دورها في إحداث الانحلال أن يتم جذب البالعات إلى الموقع ومن ثم إطلاق الإنزيمات التي تؤذي غشاء الخلية.

قد تحدث الأضداد السامة للخلايا والموجهة ضد أجزاء من خلايا الأنسجة المختلفة تخرباً لخلايا هذه الأنسجة.

ففي متلازمة غودباستشر Goodpasture's syndrome تتشكل أضداد مضادة للغشاء القاعدي للكلية والرئة محدثة أذية شديدة في الأغشية عبر فعاليات الكريات البيض التي جذبتها المتممة مما يؤدي إلى بيلة دموية (الكلية) أو نفث دموي (الرئة) وقد تنتهي هذه الحالة بالقصور الكلوي (الشكل رقم 68).

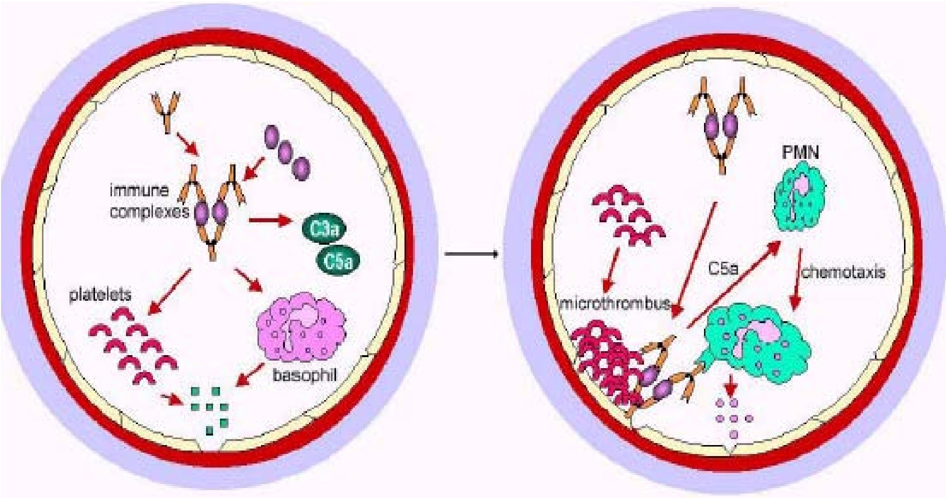


الشكل رقم (68) : آليات النمط الثاني من فرط الحساسية

3 – النمط III : فرط حساسية المعقدات المناعية
Immune-complex Hypersensitivity

تتحد المستضدات الموجودة في الدم مع الأضداد في الحالات الطبيعية مكونة معقدات مناعية Immune complexes يتخلص منها الجسم عن طريق البلعمة أو بوساطة الجملة الشبكية البطانية (الطحال والكبد) إلا أنها أحياناً تبقى وتتوضع في الأنسجة مؤدية إلى اضطرابات عديدة كما في الإنتانات الجرثومية أو الفيروسية المستمرة فيمكن أن تتوضع هذه المعقدات المناعية في الأعضاء مؤدية إلى خلل في وظيفتها. كذلك الأمر في الاضطرابات المناعية الذاتية فقد تحرّض المستضدات " الذاتية " أضداداً ترتبط بمستضدات العضو أو تتوضع في الأعضاء بشكل معقدات وخاصة في المفاصل (التهاب

المفاصل) أو الكليتين (التهاب الكلية) أو الأوعية الدموية (التهاب الأوعية) كما في الشكل رقم (69).



الشكل رقم(69) : آليات التأثير في النمط الثالث من فرط الحساسية

وبشكل عام أينما توضعت المعقدات المناعية فهي تحفز جملة المتممة وتجذب مفصصات النوى (العدلات والبالعات) إلى ذلك الموقع ويحدث الالتهاب والأذية النسيجية نتيجة إفراز الإنزيمات الحالة.

ومن أهم الأمثلة على فرط الحساسية من النمط III : ارتكاس آرتوس (التهاب الأوعية الناخر) وداء المصل.

3-1- ارتكاس آرتوس Arthus Reaction أو التهاب الأوعية الناخر :

بعد حقن الحيوان بمستضد بشكل متكرر لتكوين مستويات عالية من IgG، ثم إعادة حقن ذلك المستضد تحت الجلد أو داخل الأدمة تتشكل وذمةٌ ونزفٌ شديدان يصلان ذروتيهما خلال 3-6 ساعات لأن المعقد المتكون من المستضد والضد والمتممة يتوضع في جدران الأوعية ثم يحدث ارتشاح بالخلايا المفصصة وتكتل داخل وعائي

للصفيحات، ويمكن أن تؤدي هذه الارتكاسات إلى انسداد الأوعية والنخر وخاصة تخرب في الغشاء القاعدي للأوعية الدموية.

3-2- داء المصل Serum Sickness :

بعد حقن مصل غريب أو أدوية معينة يطرح المستضد ببطء وأثناء ذلك يبدأ تشكيل معقدات مناعية من الأضداد والمستضدات بنفس الوقت، تدور هذه المعقدات في الدم أو تتوضع في المواقع المختلفة.

تظهر الأعراض فوراً بعد تشكل المعقدات المناعية لذلك يصنف كارتكاس مباشر، بالرغم من أن ظهور الأعراض قد يستغرق أياماً عديدة. يؤدي داء المصل النموذجي إلى الحمى والشري وآلام المفاصل وضخامة العقد اللمفاوية وضخامة الطحال بعد أيام أو أسبوعين من حقن المصل الغريب.

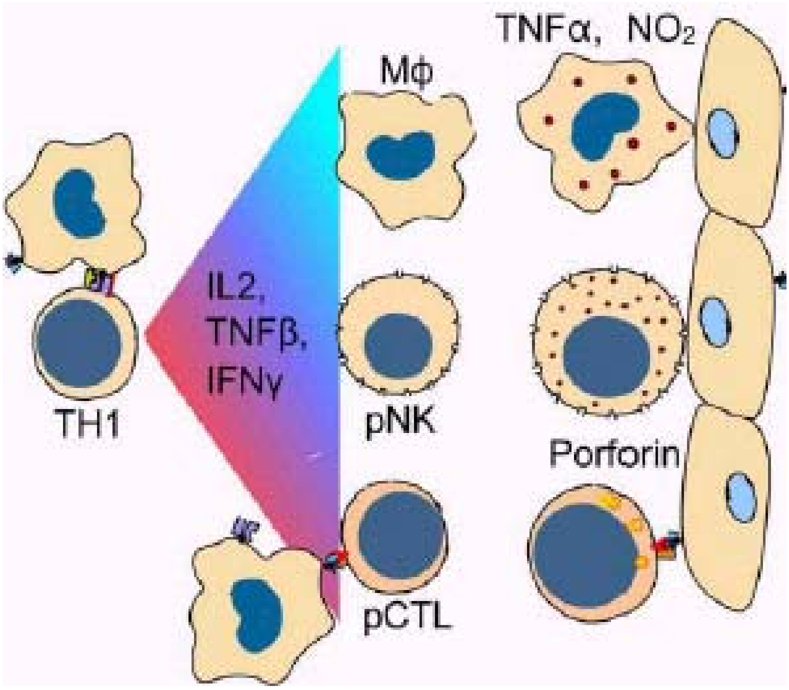
تتحسن الأعراض عندما يتتابع التخلص المناعي من المستضد وتختفي عندما يكتمل ذلك. إن أكبر مسبب لداء المصل الآن هو الأدوية مثل البنسلين وليس المصل الغريب لأنه نادر الاستخدام.

4 – النمط IV : فرط الحساسية المتأخر أو الآجل

Delayed Hypersensitivity

سمي بالمتأخر لأن الاستجابة تأتي متأخرة أي أنها تبدأ بعد تماس المستضد بساعات أو أيام وتدوم عدة أيام على الأغلب.

يسمى فرط التحسس المتواسط بالخلايا لأن اللمفاويات التائية المساعدة (CD4) المحسسة أو البلاعم المحسسة هي التي تقوم به وليس الأضداد، فهذا النوع يختلف عن الأنماط السابقة بكونه لا علاقة له بتصنيع الأضداد أو تداخل عناصر المتممة، ولكن الوسيط هو اللمفاويات التائية المحسسة أو البلاعم المحسسة (الشكل رقم 70).



الشكل رقم (70) : آليات التأثير والإضرار في فرط الحساسية المتأخر.

يتشكل فرط الحساسية المتأخر بشكل رئيسي من ارتشاح الخلايا وحيدة النوى (البالعات الكبيرة والخلايا التائية المساعدة) وتفسير ذلك أن اللمفاويات المحسسة تفاعلت مع المستضد المحقون وبطريقة ما تتجمع هذه اللمفاويات المحسسة في مكان وجود المستضد.

يحرر اتحاد اللمفاويات مع المستضد بعض اللمفوكينات التي تبدأ تسلسل العملية الالتهابية. كما يمثلها اختبار السلين بشكل نموذجي.

4-1- اختبار السلين Tuberculine :

عندما يحقن شخص ما تعرض مسبقاً لعصيات السل بكمية قليلة من بروتينات العصية (السلين) في البشرة يحدث ارتكاس بسيط في الساعات القليلة الأولى ثم تظهر تدريجياً قساوة واحمرار يصلان قمتهما خلال 48-72 ساعة.

يشير الاختبار الإيجابي إلى أن الشخص قد أصيب مسبقاً بالعامل الممرض ولكنه لا يثبت وجود مرض حالي، أما إذا انقلب من سلبي إلى إيجابي فإنه يوحي بإنتان حديث وإمكانية فعاليته حالياً.

4-2- فرط الحساسية بالتماس *Contact Hypersensitivity* :

يحدث هذا التظاهر لفرط الحساسية المتواسط بالخلايا بعد التحسيس بمواد كيميائية بسيطة (مثل النيكل والفورم ألدهيد) والمواد النباتية (مثل اللبلاب السام والبلوط السام) والأدوية المطبقة موضعياً (مثل السلفاميدات والنيوميسين) وبعض مواد التجميل والصوابين ومواد أخرى.

في كل الحالات تدخل الجزيئات الصغيرة التي تعمل كناشبة إلى الجلد وتتحد ببروتينات الجسم لتصنع مستضدات كاملة ويتحرض فرط الحساسية المتواسط بالخلايا وخاصة في الجلد، وعند التعرض الجلدي اللاحق للمستضد الضار يظهر لدى الشخص المتحسس حمامى أو حكة أو تحوصل أو أكزيما أو نخر جلدي خلال 12-48 ساعة.

يمكن لاختبار اللصاقة (الرقعة) المطبق على مساحة صغيرة من الجلد أن يحدد طبيعة المؤرج المؤذي، (الجدول رقم 12).

الجدول رقم (12) مقارنة بين الأنماط المختلفة لفرط الحساسية :

	النمط I	النمط II	النمط III	النمط IV
الأضداد	IgE	IgG, IgM	IgG, IgM	-
المستأرجات	خارجية المنشأ	سطح الخلية	محلول	النسج أو الأعضاء
زمن الاستجابة	15-30 دقيقة	دقائق- ساعات	3- 8 ساعات	48-72 ساعة
المظهر الخارجي	أثار الإصابة وتوهج	انحلال ونخر	حمامي ووزمة، نخر	حمامي وقساوة
النسيجيات	الأسسات والحمضات	الأضداد والمتممة	المتممة والعدلات	وحيدات النوى واللمفاويات
الوساطة بـ	الأضداد	الأضداد	الأضداد	خلايا T
مثال	ربو تحسسي	انحلال الدم الولادي	التهاب الأوعية الناخر	اختبار السلين

د - فكرة عامة عن الأمراض الأرجية

يعد الربو أكثر خطورة من التهاب الأنف الأرجي وقد يكون مميتاً أحياناً وكذلك الأمر فيما يتعلق بالتآق (مثلاً عند لسعة حشرة)، وتنجم الأعراض التي يمكن أن تتغاير، عن إطلاق حاد وانفجاري للمواد الكيميائية من الخلايا البدينة. ويستثير هذا الانفجار نمطياً عرضاً واحداً أو أكثر خلال دقائق، ويمكن أن يؤدي للموت من فورها، وتكون الصدمة هي السبب الرئيس للموت. ويمكن أن يحدث الموت عند بعض الناس بسبب تورم الحبال الصوتية الناتج عن تسرب سائل الدم إلى النسج وانسداد الرغامى. وتتضمن التظاهرات المحتملة الأخرى لفاعلية الخلايا البدينة تضيقاً شبه ربوي للمجاري التنفسية السفلى. وتكون البزوغات الجلدية والحكة شائعة الحدوث في حين أن الاضطرابات المعدية المعوية نادرة الحدوث.

ومن المثير للاهتمام أن يلاحظ في الأفراد الذين عانوا نوبات تآقية متكررة مجموعة خاصة من الأعراض التي يعانون منها، والتي تتكرر بدقة دائمة تقريباً. وقد يسبق هذه الأعراض أورة Aura (الأورة هو حس شخصي يسبق نوبة اشتدادية) يمكن للمريض أن يستشعر بها بشؤم وشيك الحدوث أو أن يشعر بهدوء شامل أو باطمئنان آمن.

إن أرجية الأطعمة التي يمكن أن تسبب ردود فعل موضعية أو عامة ليست نادرة لدى الأطفال والبالغين. فالأطفال المصابون يكونون عادة حساسين للبروتينات في الحليب أو الجوز أو البيض. وتتمثل الأعراض النمطية بطفح جلدي، يتصف لدى الأطفال ببعض اللوذعية (حاذق) Subtle.

إن علاقة السبب بالتأثير بين غذاء ما وأعراضه تكون عادة واضحة لدى البالغين، والأعراض تكون فورية. ويكتسب الفرد غالباً طفحاً جلدياً hives (الشرى urticaria) أو أنه يعاني رد فعل تآقياً أكثر خطورة وذلك بعد دقائق من تناوله المحار أو الجوز.

الفصل الثاني

التحمل و المناعة الذاتية
Tolerance & Autoimmunity

تحتاج المناعة المكتسبة إلى أكثر من خمسة أيام لتطور استجابة تشكل الأضداد، لأن على البائيات أن تتكاثر أولاً وتتمايز قبل البدء بصنع الأضداد، خلال هذه الفترة يعتمد الجسم على المناعة غير النوعية.

وبما أن نظام المناعة المكتسبة يعتمد على التعّرف على المستضدات بوساطة الأضداد، فقد يحدث أن الجسم يصنع أضداداً موجهة ضد خلايا الجسم نفسه نتيجة التشابه البنيوي بين بعض مكونات الجسم والمستضدات الغريبة وتُنشّط هذه المستضدات المتممة بسرعة، الأمر الذي يكسر نظام منع المتممة من مهاجمة الذات وهذا ما ندعوه بأمراض المناعة الذاتية. ويتم تجنب مهاجمة الذات عبر التحمل.

أولاً – التحمل Toleranse

يتعرف الجهاز المناعي في الإنسان الطبيعي على المستضدات الذاتية self antigens ولا يصنع ضدها أضداداً، كما أن اللمفاويات لا تتحسس لها، وهذا ما يعرف بالتحمل المناعي immune tolerence، فالتحمل المناعي هو عدم حدوث استجابة مناعية معينة تجاه مستضد معين، مع أن هذا المستضد يحدث في الحالات الطبيعية استجابة مناعية قوية. إن معظم أشكال التحمل الهامة هي عدم حدوث استجابة مناعية تجاه مستضدات الذات، فمن الممكن تكوين تحمل للمستضدات الذاتية، ويدعى المستضد الذي يؤدي إلى التحمل بالـ المتَحمل Tolergen.

تعتبر المستضدات التي تقدم للتيموس أثناء الحياة الجنينية بشكل عام على أنها مستضدات "الذات" ولا تحرض استجابة مناعية ويعتبر نقص الاستجابة نتيجة لافتقار

التيموس لطلائع الخلايا التائية التي تتفاعل مع الذات. ومن جهة أخرى فالمستضدات التي لا يتعرف عليها التيموس أثناء عملية التمايز والنضج على أنها "مستضدات غريبة أو اللاذات" تحرض استجابة مناعية. وقد مر معنا كيف يميز الجهاز المناعي الذات عن الغير.

أما ملامح كون المستضد سيؤدي للتحمل أو يحرض استجابة مناعية فتتحدد بما يلي :

- **النضج المناعي للثوي** : فمثلاً الحيوانات الوليدة غير الناضجة مناعياً تتقبل الطعوم الأليلية (أعضاء مختلفة من نفس النوع) التي سترفضها الحيوانات الناضجة.
- **بنية وجرعة المستضد** : يؤدي الجزيء البسيط إلى التحمل بشكل أسهل من الجزيء المعقد، كما قد تؤدي الجرعات العالية جداً أو المنخفضة جداً من المستضد إلى التحمل بدلاً من الاستجابة المناعية.

آ - أوجه تحريض التحمل أو المحافظة عليه

يكون التحمل في بعض الحالات أمراً مرغوباً فيه ولابد من حدوثه لإنهاء حالات مرضية معينة كما في التحسس، وعلى العكس من ذلك هناك بعض الحالات التي يتطلب فيها الأمر كسر حالة التحمل لإعطاء الجهاز المناعي فرصته في الدفاع عن الجسم ضد مستضدات ظل يعتبرها من الذات أو تحملها لفترة طويلة وهي تلحق الأذى بالجسم، وهذه بعض الحقائق المتعلقة بالتحمل :

- تصبح الخلايا التائية متحملة بشكل أسهل، وتبقى كذلك مدة أطول من الخلايا البائية.
- إعطاء مستضد متصالب التفاعل يميل لإنهاء التحمل.
- إعطاء الأدوية المثبطة للمناعة يعزز التحمل كما في الاستزراع.
- تتم المحافظة على التحمل بشكل أفضل إذا استمر وجود المستضد.

ثانياً – المناعة الذاتية Autoimmunity

المناعة الذاتية هي الحالة التي يفقد الجسم فيها المقدرة على التعرف على الذات، أو الحالة التي تقل فيها عملية التحمل المناعي، وبالتالي فان بعضاً من بروتينات الجسم الذاتية تعامل على أنها مستضدات غريبة.

وينتج عن ذلك استجابة مناعية على نوعين :

- **خلطية (بتوسط خلايا B)** : حيث تتكون الأضداد (الغلوبولينات المناعية) ضد بروتينات الأنسجة لتتحد معها وتثير مختلف مسالك الاستجابة المناعية.
- **مناعة خلوية (بتواسط الخلايا T)** : حيث تتحسس الخلايا التائية السامة أو الحالة للخلايا وتتفاعل مع بروتينات خلايا الأنسجة مؤدية إلى تنخرها وتحللها.

ومن الملاحظ أن العديد من أمراض المناعة الذاتية ذات حدوث عائلي واضح مما يوحي بالتأهب المورثي لها.

آ – بعض الملامح والمميزات العامة للمناعة الذاتية

من أهم صفات المناعة الذاتية التي يستدل بها على وجودها النقاط التالية :

- **وجود أضداد المستضدات الذاتية** إما متحدة مع هذه المستضدات على أغشية الخلايا أو حرة في الدم.
- **وجود الخلايا اللمفاوية المحسسة** إما في الدم المحيطي أو في رشفات من الأعضاء اللمفية كالطحال أو العقد اللمفية.
- **الأعضاء المصابة بالمناعة الذاتية** مرتشحة بمختلف خلايا الالتهاب المزمن.
- في المناعة الذاتية الخلطية نلاحظ **ارتفاعاً بالغلوبولينات وانخفاضاً في عناصر المتممة.**
- **يوجد فرط تنسج في الأنسجة اللمفاوية** (الطحال، والعقد اللمفية، والكبد. .).
- يحدث **تراجع أو شفاء ولو جزئي** لهذه الأمراض باستعمال الأدوية المثبطة للمناعة.

ب - آليات أمراض المناعة الذاتية

اقترحت عدة آليات لأمراض المناعة الذاتية وهي :

- **تحرير مستضدات "الذات" المعزولة** : تكون بعض الأنسجة معزولة (كالنطاف والجملة العصبية المركزية والعدسة والسبيل العنبي في العين (أوعية المقلة) فعندما تدخل هذه المستضدات الدوران بشكل عارض أي نتيجة الأذية.

مثلاً : تحرض استجابات خلطية وخلوية مسببة انعدام النطاف أو التهاب الدماغ أو التهاب باطن العين على التوالي.

- **تغير شكل البروتينات الجسمية (المستضدات الذاتية)** بفعل مواد كيميائية أو أدوية أو أشعة أو خمج وبالتالي تبدو وكأنها غريبة.
- **التخلص من التحمل على مستوى الخلية التائية T**: يمكن الحفاظ على مستضد "الذات" بالتحمل على مستوى الخلية التائية. وينتهي هذا التحمل بالتفاعلات المتصالبة أي عندما يستجيب الثوي للمستضدات التي تتصالب مع مستضدات "الذات" المتحملة ففي الحمى الرثوية تتصالب الأضداد الموجهة للمستضدات العقدية مع مستضدات النسيج القلبي.
- **تناقص وظيفة الخلايا التائية T الكابحة (المثبطة)** : في التنظيم المناعي الطبيعي يمكن للخلايا الكابحة أن تحد من الاستجابة المناعية لمستضدات "الذات" إذا تناقصت وظائف الخلايا التائية T الكابحة يمكن أن تتشكل أضداد تجاه مستضدات "الذات" كالأضداد تجاه IgG الطبيعي.

وهذه الأضداد (IgG و IgM) توجد في التهاب المفاصل الرثياني الذي تتشكل فيه معقدات مستضد – ضد في المفاصل.

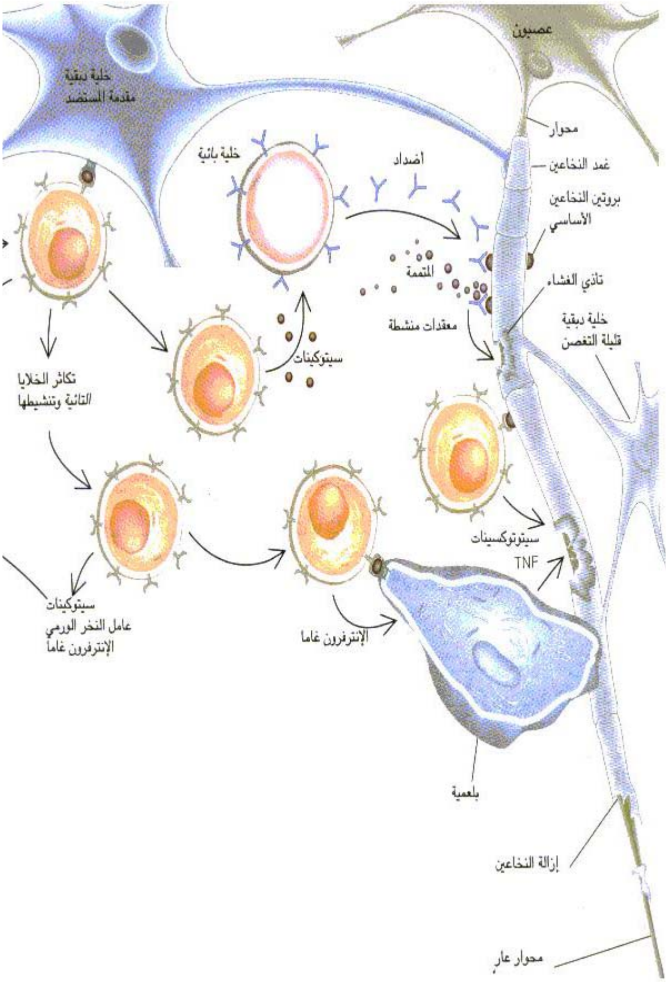
جـ - أسباب المناعة الذاتية

لقد تم اقتراح عدة أسباب لنشوء وتكون أمراض المناعة الذاتية منها :

- **أسباب أثرت على البروتينات الجسمية** بحيث جعلتها وكأنها غريبة عن آلية التعرف في الجهاز المناعي.

- **كانت هذه البروتينات مختفية ثم ظهرت فجأة** لأسباب قدتكون مرضية.
- **تغير شكل البروتينات** بفعل مواد كيميائية أو أدوية أو أشعة أو خمج فتبدو وكأنها غريبة.
- **أسباب أثرت في أليات التعرف نفسها** وهذه الأسباب كيميائية أو دوائية.

والشكل رقم (70) يوضح آليات مهاجمة الجهاز المناعي لغمد النخاعين في داء التصلب المتعدد.



الشكل رقم (70) : آليات مهاجمة الخلايا المناعية لغمد النخاعين في داء التصلب المتعدد

د - أنواع أمراض المناعة الذاتية

تقسم أمراض المناعة الذاتية حسب مكان حدوثها إلى مجموعتين :

1 - المناعة الذاتية التي تصيب عضواً خاصاً Organ specific

وهي الأمراض التي تقتصر الإمراضية فيها على عضو خاص مثل :

- **فقر الدم الخبيث أو الوبيل** : حيث يحدث ارتكاس مناعي ذاتي تجاه العامل الاخلي وهو البروتين الذي تفرزه الخلايا الجدارية للمعدة ليسهل امتصاص الفيتامين B12.
- **التصلب المتعدد** : الذي يحدث كاستجابة للخلايا المناعية التائية والبائية والبالعات تجاه المادة البيضاء أي أنها تخرب غمد النخاعين الذي يعزل الألياف العصبية الطويلة الشكل رقم (70).
- **داء هاشيموتو أوالتهاب الدرق المزمن** : الذي يصيب الغدة الدرقية، والأضداد الذاتية الموجودة هي ضد الغلوبولينات الدرقية.
- **داء غريف أو فرط نشاط الدرق** : الذي يصيب الغدة الدرقية، والأضداد الذاتية الموجودة هي ضد مستقبلات الهرمون المنبه للدرق TSH.
- **داء أديسون** : يصيب غدة الكظر، والأضداد الذاتية الموجودة هي ضد الخلايا الكظرية.

2 - المناعة الذاتية غير المحددة في عضو Non organ specific

وفي هذه الأمراض لا تتوضع الأذية في عضو معين ولكنها قد تصيب أكثر من مكان في الجسم مثل :

- **الذأب الحمامي المجموعي** : حيث قد تنتشر الإمراضية في أكثر من مكان كالكلية والجلد والقلب والعين ... والأضداد الذاتية الموجودة في هذا المرض موجهة ضد الكريات الحمراء والصفيحات والDNA.
- **التهاب المفاصل الرثياني** : تصاب المفاصل والأضداد الذاتية الموجودة في هذا المرض موجهة ضد IgG.

- **التهاب الجلد والعضلات** وتصيب الرئة والدم والجلد، والأضداد الذاتية الموجودة في هذا المرض موجهة ضد الـDNA (حيث تشكل معقداً مناعياً)

3 - أمراض مناعة ذاتية أخرى

وفي الوقت نفسه هناك بعض أمراض المناعة الذاتية التي لا يمكن وصفها في إحدى المجموعتين مثل :

- **فقر الدم الانحلالي الذاتي** للكريات الحمر.
- **فرفرية نقص الصفيحات الغامض** (الأضداد الذاتية الموجودة في هذا المرض موجهة ضد الصفيحات).
- **متلازمة شوغرن** (تصيب الغدد اللعابية والعين والمفاصل، والأضداد الذاتية الموجودة في هذا المرض موجهة ضد الخلايا والأقنية اللعابية).

والجدول رقم (13) التالي يبيّن أهم أنواع أمراض المناعة الذاتية ومكان تأثيرها.

الجدول رقم (13) : أهم أمراض المناعة الذاتية المعروفة.

المرض	الهدف (مكان التأثير)
داء أديسون	غدة الكظر
فقر الدم الانحلالي	بروتينات غشاء الكريات الحمراء
داء كرون	المعي
متلازمة كودباسشتر	الكلية والرئتان
داء كريفز	الغدة الدرقية
داء هاشيموتي	الغدة الدرقية
فرفرية قلة الصفيحات ذاتية النمط	الصفيحات الدموية
السكري المرتبط بالأنسولين	خلايا بيتا في البنكرياس
التصلب المتعدد	المادة البيضاء في الدماغ والنخاع الشوكي
الوهن العضلي الوبيل	التشابكات العصبية العضلية
الفقاع الشائع	الجلد
فقر الدم الوبيل	خلايا جدار المعدة
التهاب كبيبات الكلى بعد الخمج بالعقديات	الكلى
الصداف	الجلد
التهاب المفاصل الرثياني	النسيج الضام
تصلب الجلد	القلب والرئتان والمعي والكلية
متلازمة شكرين	الكبد والكلية والدماغ والغدة الدرقية والغدد اللعابية
العقم التلقائي	النطاف
الذأب الحمامي المجموعي	الـDNA والصفيحات والنسج الأخرى

الفصل الثالث

المناعة و الغرائس
Immunology & Grafts

يتم في الوقت الحاضر من خلال العمل الجراحي غرس أو زرع كثير من الأعضاء أو أجزاء منها من جسم إنسان معطٍ إلى إنسان مستقبل مثل نقي العظام، والعظام والجلد والكلية والكبد والقلب والصمامات القلبية، والبنكرياس، وقرنية العين، والرئة. . . . . . الخ.

وتلعب المناعة دوراً هاماً في نجاح أو فشل الغريسة وذلك إذا كان الجسم المستقبل سيرحب بها أم لا.

فإذا تحملها الجسم أبقى عليها وعلى وظيفتها، وإذا لم يتحملها فإنه يرفض بقاءها في الجسم ويكون أكثر عدوانية ويهاجمها وفي النهاية يقتلها ويقضي عليها ثم يلفظها.

يعتمد تقدم علم زراعة الأعضاء بشكل كبير على التقدم في علم المناعة وبشكل خاص تقدمه في اتجاهين هما :

- **الآليات المستخدمة** في عمليات التصالب والتوافق النسيجي.
- **وسائل كبت المناعة** (التثبيط المناعي Immunsuppression).

أولاً – وسائل عمليات التصالب والتوافق النسيجي

إن توافق أنسجة المعطي والآخذ هو أحد الضرورات الواجب التأكد منها إذا ما أريد للطعم (العضو المراد اغتراسه) أن يثبت ويبقى، ويقلل إمكانية رفض الجسم للجزء المزروع. ويمكن إجراء هذا التوافق بالآليات التالية :

- **يجب أن يكون تصالب الزمر الدموية (ABO) متوافقة.**

❖ **يجب أن تكون أنماط مستضدات الخلايا البيضاء الإنسانية (HLA) متوافقة.**

وكما هو مذكور سابقاً عن أهمية معقدات التوافق النسيجي الكبير في الاستزراع Transplantation حيث تلعب هذه المعقدات دوراً هاماً في عملية زرع الأعضاء ونقلها بين الأفراد وتأخذ أهميتها في التطابق النسيجي ويكون التطابق النسيجي بين التوائم الحقيقية عالياً جداً، وتقل درجة توافق الأنسجة بانخفاض درجة القرابة بين المعطي والمستقبل. لذلك يتم دائماً قبول الطعم الذاتي (نقل نسيج الشخص نفسه) والطعم الأسوي (المماثل) (نقل النسيج بين شخصين متطابقين مورثياً أي توأمين متطابقين) أما الطعم الأجنبي أو المتغاير فيُرفض دائماً من قبل المتقبل سوي المناعة (نقل النسيج بين نوعين مختلفين).

يطلق على الأعضاء المختلفة في نفس النوع مصطلح الطعم المثلي أو الأليلي أي الذي يتم بين أعضاء مختلفة في نفس النوع مثل نقل الكلية من إنسان لآخر وهنا يتم الرفض إذا لم تتخذ إجراءات نوعية. ومن أجل ضمان تقبل الغريسة أو الطعم (الجزء المزروع) يجب أن تكون معقدات التوافق النسيجي للمعطي موافقة للآخذ، ولذلك وجب اختبار تعيين أنواع HLA من الصفين الأول والثاني وخاصة المستضدات من الموقع DR ذات الأهمية الكبيرة لكل من المعطي والآخذ، وكلما كان التوافق تاماً كانت فرصة نجاح الغريسة كبيرةً.

آ – اختبارات تعيين أنماط الـ HLA

أما كيفية تعيين أنماط مستضدات الخلايا البيضاء HLA وتوافقها فيتم بثلاثة اختبارات :

1 – اختبار انسمام الخلايا اللمفاوية (LT) Lymphocytototoxicity

ويتم في هذا الاختبار تعيين أنماط مستضدات الخلايا البيضاء HLA من الصف الأول وبعض المستضدات من الصف الثاني وخاصة DR باستخدام شريحة من أضداد معروفة مع المتممة لحل لمفاويات المانح.

2 - اختبار تفاعل الخلايا اللمفاوية المختلطة
Mixed Lymphocyte Reaction (MLR)

ويتم في هذا الاختبار معرفة معلومات إضافية بخصوص توافق الصف الثاني من المستضدات بوساطة ارتكاس الكريات البيض المختلطة مع خلايا المزرعة.

3 - الكشف عن وجود الأضداد المسبقة

ويتم في هذا الاختبار تصالب مصل المريض (الآخذ) مع HLA الموجودة على لمفاويات المعطي لمعرفة وجود أضداد مسبقة التكوين في مصل الآخذ يمكن أن تتفاعل مع مستضدات (HLA) للمعطي.

ويتم ذلك باختبار التحري عن وجود أضداد سامة للخلايا مسبقة الصنع في مصل المتقبل مرتكسة للطعم، وذلك بملاحظة انحلال لمفاويات المانح بوساطة مصل المتقبل مع المتممة.

ب - الحالات الناتجة عن نقل الطعم

يمكن أن تحدث أثناء نقل الطعم أو الغريسة حالتان هما :

- **تفاعل الطعم تجاه الآخذ** (الثوي).
- **تفاعل الآخذ تجاه الطعم**.

1 - تفاعل الطعم الموجه ضد الآخذ (الثوي)
Graft versus host reaction (GVHR)

يعني تعبير تفاعل الطعم الموجه ضد الثوي (GVHR) : عند زراعة عضو من إنسان مناعته سليمة في إنسان ذي مناعة ضعيفة فإن خلايا T في العضو المزروع تتعرف على بروتينات أنسجة المضيف وخاصة إذا كانت غير موافقة للطعم وعندها تعلن الحرب عليها وتبدأ باستجابة مناعية متوساطة بالخلايا في أنسجة المضيف. تتظاهر سريرياً بشذوذات كبدية وطفح جلدي مشابه لطفح الحصبة وإسهالات، مترافقة مع ضمور عام وقد تنتهي الحالة بالوفاة.

نجد هذه الحالة في زرع نقي العظام في الحالات التي تستدعي ذلك وبدرجة أقل في زراعة الكبد أو حالات وصل الأمعاء، أو طعوم الجلد. وقليلاً ما تشاهد في زرع القلب والكلية وذلك لأن هذه الأعضاء تغسل جيداً للتخلص من أكبر كمية من خلايا T قبل زراعتها.

من أجل ذلك فإن زراعة نقي العظام تستلزم تطابقاً نسيجياً مطلقاً وإلا تعرفت خلايا T الموجودة في نقي العظم إذا لم يكن هناك تطابق نسيجي على مستضدات المضيف وتتحسس لها وتبدأ هجومها على خلايا المضيف.

طورت حالياً وسيلة للتخلص من خلايا T أو الإضعاف من فاعليتها في نقي العظام المعطي قبل حقنه في جسم الآخذ، وذلك بإضافة المصل المضاد لخلايا التوتة Antihymocyte serum مع عناصر المتممة إلى النقي قبل حقنه. بالإضافة لاستخدام مثبطات المناعة بشكل جيد ومكثف بعد عملية حقن النقي.

2 - تفاعل الآخذ تجاه الطعم (تفاعلات رفض الطعم) Rejection reaction

يمكن أن يحدث رفض الطعم بآليات تختلف عن بعضها في الطريقة وفي الزمن وقد وصفت ثلاث آليات مهمة هي :

2-1- الرفض فوق الحاد Hyperacute rejection :

يحدث هذا الرفض عند غرس عضو بين معط ومستقبل ليس بينهما توافق الزمر الدموية(ABO) أو وجد في دم المتلقي أضداد مسبقة تتفاعل مع مستضدات المعطي. تحدث التفاعلات بمجرد وصل الأوعية الدموية للغريسة مع أوعية الآخذ التي تتمثل بتفاعلات مباشرة من النوع الخلطي أي تفاعل أضداد الآخذ مع مستضدات المعطي بوجود عناصر المتممة، فيحدث تنخر خلايا الغريسة وتفاعل التهابي شديد وتتكدس الصفيحات محدثة خثرات في الأوعية بجانب الانقباض الوعائي الشديد الذي قد يعيق بشكل تام دوران الدم في الغريسة وبالتالي موتها.

2-2- *الرفض الحاد أو المتسارع* ***Acute or accelerated rejection :***

يحدث هذا الرفض بعد 10-30 يوماً من غرس عضو، وسببه المناعة المتواسطة بالخلايا حيث تبدأ بعض خلايا T للآخذ بالتحسس لبعض مستضدات الغريسة، وتتعرف عليها ثم تبدأ سلسلة التفاعل المناعي. ويأخذ التحسس والانقسام الخلوي للخلايا T هذا الوقت في عملية الرفض.

2-3- *الرفض المزمن* ***Chronic rejection :***

يلعب كلا نوعي المناعة المناعة المتواسطة بالخلايا (الخلوية) أو بتواسط الأضداد (الخلطية). ويحدث الرفض ببطء قد يستغرق شهوراً أو سنوات والسبب في ذلك يكون بوجود مستضدات ضعيفة لا تثير العملية بشكل حاد.

ثانياً – التثبيط المناعي Immunosuppression

الاستجابة المناعية هي إحدى أهم وسائل دفاع الجسم ولكن في ظروف خاصة تضل هذه الوسائل الدفاعية السبيل القويم وتتمرد على الجسم وتهاجمه وتؤذيه بدلاً من حمايته، وفي هذه الحالة يحتاج الأمر لكبح جماح هذا النظام أو تثبيطه لكبت هذا التمرد، وكل ما من شأنه تأمين ذلك يطلق عليه التثبيط المناعي.

أ – الحالات التي تستلزم التثبيط المناعي

تشمل الحالات التي تتطلب تثبيط المناعة حفاظاً على حياة المريض مايلي :

- **فرط التحسس Hypersensitivity** سواء العاجل أو الآجل.
- **المناعة الذاتية Autoimmunity** سواء ضد عضو معين أو شاملة.
- في مجال **الحفاظ على الطعم أو الأعضاء المزروعة** في جسم الإنسان وعدم رفضها مناعياً.

ب – وسائل التثبيط المناعي

تتم عملية التثبيط المناعي بوسائل كثيرة جداً ومن أهمها الوسائل الكيميائية والحيوية التي تشتمل على :

- مجموعة العوامل السامة للخلايا اللمفاوية.
- مجموعة العوامل الحالة للخلايا اللمفاوية.
- السيتروئيدات القشرية.
- التشعيع (الأشعة).

1 - مجموعة العوامل السامة للخلايا اللمفاوية

وهي مجموعة من المركبات التي تتداخل أو توقف العمليات الحيوية للخلايا اللمفاوية مثل وقف تصنيع الـ DNA أو تمنع بعض النشاطات الحيوية والاستقلابية لهذه الخلايا مما ينتج عنه موتها أو على الأقل إبطال دورها المناعي ومن هذه المواد :

- **العوامل المؤلكلة Alkylating agents** مثل السيكلوفسفاميد الذي يمنع انقسام الخلايا ويمنع تناسخها.
- **مضادات الاستقلاب Antimetabolisem** مثل الميزوتركسات الذي يمنع تصنيع الـ DNA.
- **مجموعة السيكلوسبورين Cyclosporin** الذي يعتبر من أهم المكتشفات في مجال مثبطات المناعة، ويقوم بمفعوله بعدة آليات مثل :
- **الدخول إلى داخل خلايا T ومنع الجينات فيها** من إنتاج مجموعة الإنترلوكين والإنترفيرون.
- يساعد في **تكوين خلايا T المثبطة T- Suppersso cells**.
- يمنع تحضير المستضدات بوساطة **الخلايا العارضة للمستضدات** (APC) Antigen presenting cells.

2 - مجموعة العوامل الحالة للخلايا اللمفاوية

Lymopholytic Agents

تستخدم في هذا المجال مجموعة من المصول التي من شأنها حل الخلايا اللمفاوية وبالتالي تمنع أو تبطل الاستجابة المناعية، حيث تثبط هذه المجموعة المناعة الخلوية وبالتالي

يكون لها دورٌ هام في زرع الأعضاء كالقلب والكلية، ومن هذه المصول الغلوبولينات المضادة للخلايا اللمفاوية (ALS) Antilymphocyte serum. وقد حضرت مصول نوعية ضد الخلايا التائية والخلايا البائية. فإذا حقنت هذه المصول المحتوية على أضداد الخلايا اللمفاوية فإنها ستتحد على سطحها مما يحفز آليات الجسم للتخلص منها عن طريق البلعمة أو الانحلال بتداخل عناصر المتممة ويستعمل هذا التدبير في زراعة الكلية.

3 - السيترويدات القشرية

تظهر أهمية السيترويدات القشرية، ليس فقط في مقدرتها على كبت الاستجابة المناعية فحسب، ولكن أيضاً لخاصيتها المضادة للالتهاب. توجد آليات كثيرة جداً لعملها منها :

- **تقلل من تعرض الخلايا اللمفاوية للمستضدات.**
- **تقلل من ربط المعقدات المناعية على البلاعم.**
- **تقلل من مقدرة البلاعم على النشاط المبيد للجراثيم.**
- **تقلل من مقدرة الخلايا على تحضير المستضدات وإنتاج الإنترلوكين-1.**
- **تقلل من إفراز الليمفوكينات والبروستاغلاندينات.**
- **تقلل من عملية الجذب الكيميائي ورحيل العدلات إلى مكان الالتهاب.**

4 - التشعيع Irradiation (الأشعة)

تخرب الأشعة الأعضاء اللمفية ونقي العظام وذلك بتأثيرها في الـ DNA وخاصة في مراحل انقسام الخلايا وبالتالي فالخلايا اللمفاوية في مراحل الانقسام تكون أكثر الخلايا تأثراً بالأشعة المؤينة.

جـ- بعض الملامح العامة لاستعمال التثبيط المناعي

- لا يخلو الأمر من سلبيات ترافق استعمال المثبطات المناعية، فباستعمال مثبطات المناعة يتوقف أهم مدافع عن الجسم عن عمله مما يتيح الفرصة للأمراض الانتهازية

بالظهور، ولعل أهم الملامح المرافقة للتثبيط المناعي التي يجب أن لايغفل عنها السريريون والمعالجون هي :

- **تثبيط المناعة، وخاصة في المرضى المنهكين، سيعرضهم أكثر من غيرهم للأخماج الحادة والانتهازية وحدوث إزمان للأخماج الموجودة سابقاً في الجسم** أي تستمر لفترات طويلة جداً.
- عند استخدام مثبطات المناعة بكميات كبيرة ولمدة طويلة، **سيؤهب لظهور بعض الأورام الخبيثة (السرطانات)** نتيجة لتثبيط دور المناعة في القضاء على الخباثات.
- **جميع المواد الكيميائية والحيوية المستعملة لتثبيط المناعة لها أهمية في تثبيط الاستجابة الأولية، ولكن دورها يقل جداً في إيقاف أو إبطال الاستجابة التي تكون قد حدثت فعلاً ومستمرة لفترة زمنية.** فمثلاً في زرع الكلية فإن إعطاء مثبطات المناعة قبل الجراحة أو أثناءها أكثر فاعلية من إعطاء هذه المركبات حين يبدأ حدوث الرفض.
- **دور مثبطات المناعة في المناعة الذاتية، أقل من دورها في زرع الأعضاء** لأن في أمراض المناعة الذاتية تكون الاستجابة المناعية قد حدثت فعلاً منذ فترة طويلة قبل استعمال الأدوية.

الفصل الرابع

عوز المناعة المكتسب والولادي
Immunodeficiency

يمكن للجهاز المناعي، مثل أي آلية معقّدة أخرى أن يصاب بالخلل بطرق مختلفة، وتصنف أمراض العوز المناعي ضمن مجموعتين أساسيتين هما أولية وأسبابها مجهولة، وثانوية وتكون بسبب معلوم مثل الأخماج والسرطانات وسوء التغذية، أو لأسباب دوائية أو شعاعية.

يمكن أن يحدث عوز المناعة أو نقص المناعة في أي من المكونات الأربعة الرئيسية للجهاز المناعي وهي :

- **الخلايا البائية B والأضداد.**
- **الخلايا التائية T.**
- **جملة المتممة.**
- **البالعات.**

ولقد قدرت نسبة حدوث العوز لكلٍ من العناصر السابقة بشكل تقريبي كما يلي :

- 50-75% بسبب خلل في تكوين الغلوبولينات المناعية (الأضداد).
- 5-10% بسبب خلل في المناعة الخلوية (الخلايا التائية).
- 10-25% بسبب الخَلَلَيْن السابقين معاً.
- 1-2% فقط بسبب خلل عناصر المتممة والبلعمة.

* ملامح عوز المناعة

من أهم ما يدعو إلى الشك بوجود عوز مناعي هو كثرة الأخماج المزمنة والراجعة أي المتكررة أكثر من المتوقع، وعدم استجابة تلك الأخماج للمعالجات المعتادة، أو أن تكون الأخماج بسبب عوامل هي في الحالة الطبيعية غير ممرضة (أخماج انتهازية) مثل الإسهالات المزمنة والطفح الجلدي (الأكزيما وداء المبيضات Candidasis) وفشل النمو والضخامات الكبدية والطحالية أو وجود الأضداد الذاتية والأمراض الذاتية.

تشاهد في حالات عوز المناعة الإنتانات الناكسة أو الانتهازية، وتشير الإنتانات الناكسة بالجراثيم المقيحة كالعنقوديات إلى عوز الخلايا البائية B بينما تشير الإنتانات ببعض الفطور أو الفيروسات أو الأوالي إلى عوز الخلايا التائية T.

أولاً – عوز المناعة الولادي

يعتمد الطفل الوليد في البداية على الـ IgG الذي ينتقل إليه من أمه عبر المشيمة والذي يحميه من الأخماج الشائعة لمدة تقدر بحوالي ستة أشهر، ثم يحدث بعد ذلك تأخير في اصطناع الغلوبولينات مما يؤدي لظهور أخماج قيحية متكررة.

آ – عوز الخلايا البائية B- cells deficiency

يحدث عوز الخلايا البائية B بشكلين هما :

1 – داء بروتون Bruton's disease

ويحدث في هذا الداء نقص أوفقد غاما غلوبولين الدم المرتبط بالجنس حيث يورث هذا الداء على الصبغي الجنسي X، ويتظاهر بوجود مستوى منخفض جداً من كل الغلوبولينات المناعية (IgE, IgD, IgM, IgA, IgG) وغياب حقيقي للخلايا B، قد يعود ذلك لفشل نضج الخلايا سليفة B، ويصاب الرضع بعمر 6 أشهر تقريباً بإنتانات قيحية ناكسة عندما لا تعود الأضداد الوالدية (الآتية من الأم) واقية، وتعتبر ذات الرئة الحالة

الأكثر تواتراً في حالات عوز الأضداد. وتقتصر المعالجة على إعطاء الغاماغلوبولين أما الصادات فتعطى عند حدوث الخمج فقط الأمر الذي يخفف من حدة الإنتانات.

2 - عوز الغلوبولينات المناعية الانتقائية

أكثرها شيوعاً عوز IgA وأقلها أو أندرها عوز IgG وIgM. يصاب المرضى معوزي IgA بانتانات ناكسة في الجيوب والرئة، مع حدوث أمراض الأرجيات والمناعة الذاتية، مع أن بعض المرضى المصابين بعوز IgA لا يصابون بإنتانات متكررة ربما لأن مستويات IgG وIgM العالية تمنحهم وقاية. وقد يكون عوز IgA ناتجاً عن فشل نقل مورثة السلسلة الثقيلة لأن كميات IgG وIgM طبيعية. ويجب الانتباه إلى عدم معالجة مرضى عوز IgA بمستحضرات الغاما غلوبولين لأنهم قد يرتكسون تجاه IgA الغريب ويستنفذون عن طريق التفاعل المتصالب ما تبقى لديهم من IgA المنخفض أصلاً.

ب - عوز الخلايا التائية T

يحدث عوز الخلايا التائية T أيضاً بشكلين هما :

1 - عدم تصنيع التيموس (متلازمة دي جورج Di George)

تحدث إنتانات شديدة فيروسية أو فطرية أو بالأوالي الطفيلية كالزحار والجيارديا وخافيات الأبواغ عند الرضع في بداية حياتهم نتيجة للعوز الشديد في الخلايا T. وتفشل غدة التيموس وغدد جارات الدرق في التطور بشكل مناسب بسبب وجود خلل في الجيوب البلعومية الثالث والرابع.

وأكثر الأعراض ظهوراً هو التكزز نتيجة نقص الكلس الناجم عن قصور جارات الدرق، بالإضافة إلى حدوث تشوهات خلقية أخرى شائعة.

في هذه الحالة يكون إنتاج الأضداد إما طبيعياً أو ناقصاً.

وقد يساعد زرع تيموس جنيني أو نقي العظم في تعويض مناعة الخلايا T. ولكن يجب أن لا يستخدم طعم من طفل عمره أكبر من 14 أسبوعاً لأنه يمكن أن يرتكس الطعم ضد الثوي.

2 - الأمراض الانتهازية

وتسببها أحياء دقيقة غير ممرضة في الفلورا الطبيعية عند أسوياء المناعة، كالمبيضات المبيضة Candida albicans الذي يسبب داء المبيضات الجلدي المخاطي المزمن فيكون بسبب عوز الخلايا T، وتكون معالجة هذه الحالة بشكل رئيسي باستخدام مضادات الفطور.

جـ- العوز المشترك (عوز الخلايا T والخلايا B)

يمكن أن يحدث هذا النمط من العوز بعدة حالات هي :

1 - داء عوز المناعة المشترك الشديد (SCID)

Severe Combined immunodeficiency Syndrome

تحدث إنتانات ناكسة بالجراثيم والفيروسات والفطور والأوالي في بداية الحياة نتيجة غياب الخلايا التائية T والخلايا البائية B. ومن الممكن أن يكون سبب هذا الداء الموروث خللاً في تمايز الخلايا الجذعية الباكرة.

ويوجد لهذا الداء نمطان نمط مرتبط بالجنس ونمط جسمي. وأحد أشكال الداء سببه غياب الصف الثاني من معقد التوافق النسيجي الكبير (MHC II) نتيجة فشل ترجمة مورثات HLA-DR.

وبما أن المناعة متأذية بشدة فيجب حماية هؤلاء الأطفال من التعرض للمتعضيات المجهرية وذلك بوضعهم عادة في الفقاعة البلاستيكية، كما يجب عدم إعطائهم اللقاحات الفيروسية الحية المضعفة، ويمكن شفاء هذه الحالة وعودة المناعة بعد زرع نقي العظم.

2 – عوز إنزيم نازع أمين الأدينوزين Adenosine deaminase (ADA) وإنزيم بورين نوكليوزيد فوسفوريلاز Purine nucleoside phosphorylase (PNP) :

يمكن أن يصاب مرضى الغياب الوراثي لهذين الإنزيمين بعوز شديد في الخلايا T والخلايا B، بينما قد لا يصاب البعض إلا بخلل وظيفي خفيف. حيث يؤدي غياب هذين الإنزيمين إلى تراكم dATP وهو مثبط للريبونوكليوتيد ردكتاز، ويتلوه نقص في طلائع DNA. وفي هذه الحالة يمكن أن يكون زرع نقي العظم مفيداً.

3 – متلازمة ويسكوت ألدريتش Wiskott-Adldrich Syndrome

تتميز هذه المتلازمة بإنتانات قيحية ناكسة وأكزيما ونزف بسبب نقص الصفيحات، خلال السنة الأولى من الحياة. وأهم خلل في هذه الحالة هو عدم القدرة على تشكيل استجابة IgM تجاه البولي سكاريدات (عديد السكريد) المحفظية للجراثيم كالمكورات الرئوية. وتكون مستويات IgG طبيعية والمناعة الخلوية T متغيرة، ويحتاج الأمر في هذه الحالة لزراعة نقي العظم.

4 – الهزع أو توسع الشعيرات الرنحي Ataxia telagiectasia

يحدث في هذا المرض بشكل واضح هزع أي مشية متمايلة وتوسع الأوعية النهائية (توسع الأوعية الدموية الصغيرة في الملتحمة والجلد) وإنتانات ناكسة. وهو مرض جسمي متنح يظهر مع السنة الثانية من العمر. ويترافق عادةً بشكل شائع مع نقص اللمفاويات وعوز IgA.

د – عوز عناصر المتممة

يمكن أن يحدث هذا النمط من العوز في ثلاث حالات هي :

1 - الوذمة العرقية الوراثية

وهي مرض جسمي قاهر غير شائع سببه عوز مثبط استراز C_1. ففي حال غياب المثبط تواصل استراز C_1 تنشيط C_4 لانتاج الكينيات المؤثرة على الأوعية مما يؤدي إلى نفوذية الأوعية والوذمة في العديد من الأعضاء. وقد تكون الوذمة الحنجرية مميتة. يمكن أن تفيد الأدوية السيتروئيدية مثل الأوكسي ميثولون والدانازول في زيادة تركيز مثبط C_1.

2 - الإنتانات الناكسة

المرضى المصابون بعوز C_1 أو C_3 أو C_5 أو الأفراد المتأخرة C_6 أو C_7 أو C_8، أو عندهم زيادة تأهب للإنتانات الجرثومية. تترافق عيوب نقص المتممة C5-C8 مع أخماج النيسيرية (النيسيريا البينية والسحائية).

3 - أمراض المناعة الذاتية

يصاب مرضى عوز C_4, C_2 بأمراض تشبه الذأب الحمامي المجموعي أو أمراض المناعة الذاتية الأخرى. وأكثرها شيوعاً هو عوز C_2 ويكون عادة بدون أعراض.

هـ- عوز البالعات

يمكن أن يحدث هذا النمط من العوزأيضاً في ثلاث حالات هي :

1 - الداء الحبيبومي المزمن

Chronic Granulomatous Disease (CGD)

لا تتشكل في هذا الداء مستقبلات الأوكسجين، وعوز إنزيم البيروكسيداز النقوي Myloperoxidase وغلوكوز 6 فوسفات دي-هيدروجيناز G6PD وإنزيم البيروفات كيناز Pyruvate kinase. يبدي الماصبون بهذا المرض تأهباً واضحاً للإنتانات الانتهازية ببعض الجراثيم والفطور مثل العنقودية المذهبة والرشاشية الدخناء، أما إنتانات الفيروسات والأوالي فليست ذات أهمية كبيرة. في معظم الحالات يكون المرض مرتبطاً بالجنس ويظهر في السنة

الثانية من العمر. وفي بعض الحالات يكون المرض جسمياً، وسببه خللٌ في فعالية البالعات القاتلة للجراثيم.

تعتمد المعالجة لهذه الحالة على الصادات الحيوية. وقد يكون نقل الكريات البيض مفيداً.

2 - متلازمة شدياق-هيكاشي (Chedik- Higashi)

يحدث في هذا المرض الجسمي المتنحي إنتانات قيحية ناكسة تسببها بشكل رئيسي العنقوديات والعقديات. ويعود ذلك لفشل اندماج الجسيمات الحالّة مع الجسيمات البلعمية Phagosome –lysome fusion وإفراغ محتوياتها. وتشاهد حبيبات كبيرة مكونة من ليزوزومات شاذة. يكون تشكيل البيروكسيد والسوبرأوكسيد طبيعياً. وكذلك وظائف الخلايا B والخلايا Tطبيعية. تعتمد المعالجة لهذه الحالة على الصادات الحيوية. ولا توجد معالجة مفيدة لخلل البالعات.

3 - متلازمة جوب

يصاب مرضى هذه المتلازمة بخراجات عنقودية باردة (باردة أي غياب الالتهاب وما يرافقه من احمرار وحرارة) ناكسة وأكزيما وتكون مستويات IgE عالية عندهم، والعدلات مختلة من حيث الجذب الكيميائي. بينما تكون عمليات البلعمة والأكسدة سليمة. تعتمد معالجة هذه الحالة على الصادات الحيوية.

ثانياً – عوز المناعة المكتسب

آ - عوز الخلايا B

1 - نقص غاما غلوبولين الدم المتغير الشائع

Common variable immunodeficiency

يصاب المرضى بعمر بين 15- 35بإنتانات ناكسة بالجراثيم المقيحة عادة، ويكون عدد الخلايا B طبيعياً إلا أن قدرتها على تشكيل IgG والغلوبولينات المناعية

الأخرى ناقصة بشدة وتكون وظيفة الخلايا T طبيعية كذلك، أما سبب فشل الخلايا B في تشكيل IgG والغلوبولينات المناعية الأخرى فمجهول.

ب - عوز الخلايا T

1 - متلازمة نقص المناعة المكتسب أو الإيدز

Acquired Immune Deficiency Syndrome , (AIDS)

يتظاهر مرض الإيدز بإنتانات انتهازية تسببها جراثيم وفطور وأوالٍ معينة (مثل المتفطرة الطيرية داخل الخلوية وفيروسات الحلأ والمبيضات البيض والمتكيسة الرئوية الكارينية) ويعود سبب ذلك إلى النقص الكبير في أعداد الخلايا T المساعدة الناجم عن خمج بالفيروس المقلوب الذي يدعى فيروس عوز المناعة البشري Human Immune-deficiency Virus (HIV). ويخمج هذا الفيروس بشكل نوعي الخلايا التي على سطحها المستقبل (CD4).

ويحدث في هذا المرض انخفاض كبير في نسبة الخلايا T المساعدة إلى الكابحة ووجود مستويات عالية من الغلوبولينات المناعية.

تكون الاستجابة للتمنيعات النوعية ضعيفة ويعزى ذلك إلى نقص فعالية الخلايا T المساعدة.

كما يصاب مرضى الإيدز بنسبة عالية من الأورام. وقد يكون السبب في ذلك فشل المراقبة المناعية.

تتضمن المعالجة الصادات الحيوية للإنتانات الانتهازية والآزيدوتيميدين للحد من تضاعف فيروس عوز المناعة البشري (HIV).

2 - الحصبة

يصاب مرضى الحصبة بكبح عابر لفرط الحساسية الآجل ويتظاهر ذلك بفقد الارتكاس للاختبار الجلدي لكشف المقدرة على اكتساب فرط حساسية من النمط المتأخر PPD.

حيث يستطيع معظم الأشخاص ذوي الارتكاسات الخلوية السوية أن يكتسبوا بسهولة ارتكاسية لمواد كيميائية معينة مثل الدي نتروكلوروبنزن Di-Nitrochloro-benzene، تطبق على جلودهم ضمن حالات الدسم. وعندما تطبق نفس المادة الكيميائية على نفس المنطقة بعد 7-14 يوماً فهم يستجيبون بارتكاس جلدهم ارتكاساً من النمط المتأخر أما الأشخاص مضعفي المناعة ذوو المناعة الخلوية غير الفعالة جيداً فيفشلون في إظهار فرط الحساسية من النمط المتأخر. فغياب الارتكاسات للعديد من الاختبارات الجلدية يوحي بضعف المناعة الخلوية).

وقد يصبح السل الهاجع فعالاًعند هؤلاء المرضى، وتتغير وظيفة الخلايا T بينما تبقى الغلوبولينات المناعية طبيعية.

الفصل الخامس

الإيدز والجهاز المناعي

تمهيد

بعد أكثر من عشرين سنة من اكتشاف الإيدز برز هذا الداء الذي يدعى بمتلازمة نقص المناعة المكتسب Acquired immunodeficiency syndrome إلى حيز الوعي الشعبي والطبي كمرض مميت، وقد أصبح الإيدز وما يقابله باللغات الأخرى كالسيدا بالفرنسية معروفا في كافة أنحاء العالم.

يسبب الإيدز فيروس عوز المناعة البشري human immunodeficiency virus (HIV) وهناك أكثر من 25 مليون شخص مخموجين بالفيروس، تطور حوالي 10 مليون منهم إلى حالة إيدز، مات منهم ثلاثة ملايين، وغالبية المخموجين بالفيروس معرضون لخطر الموت بمرض ما مرتبط بالإيدز.

إلا أن التقديرات أكثر من ذلك حيث قدر عدد المخموجين بالفيروس في عام 2003 أكثر من 50 مليوناً ويحدث الخمج بمعدل شخص واحد كل 15 ثانية في العالم. ولا يوجد جماعة من الناس أو بلد محصن ضد الإيدز وغالبا ما ينشأ عن العلاقات الجنسية المشبوهة سواء المثلية أو الغيرية، وحالياً ينتشر الإيدز في شرق آسيا، المنطقة التي بقيت خالية منه في فترة انتشاره.

40% من حالات الإيدز هن نساء و10% أطفالاً ولدوا من أمهات مخموجات.

ركزت الحملات التثقيفية التي تهدف إلى التقليل من تفشي الداء أو انتقاله على تقديم النصح والمشورة وحض الأشخاص الناشطين جنسيا (البالغين) على استعمال الواقي

الذكري Condom وحض متعاطي المخدرات على استخدام المحاقن ذات الاستعمال لمرة واحدة.

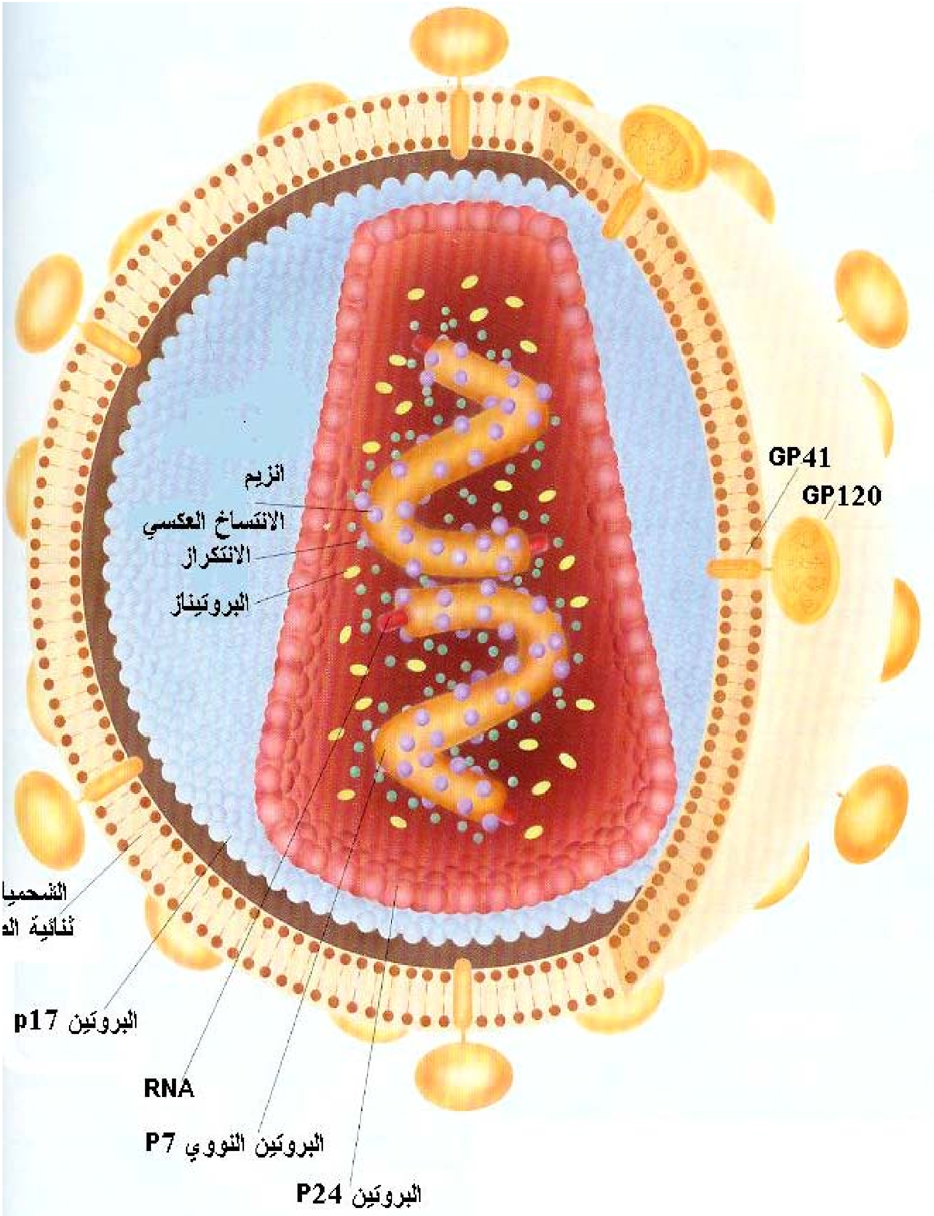
والسبب الأولي للإيدز هو فيروس عوز المناعة البشري، وهو عادة ما يسبب خللاً وظيفياً مع مرور الزمن في جهاز المناعة وبالتالي ظهور الأخماج الانتهازية التي تودي بحياة المصاب.

أولاً – بنية فيروس HIV

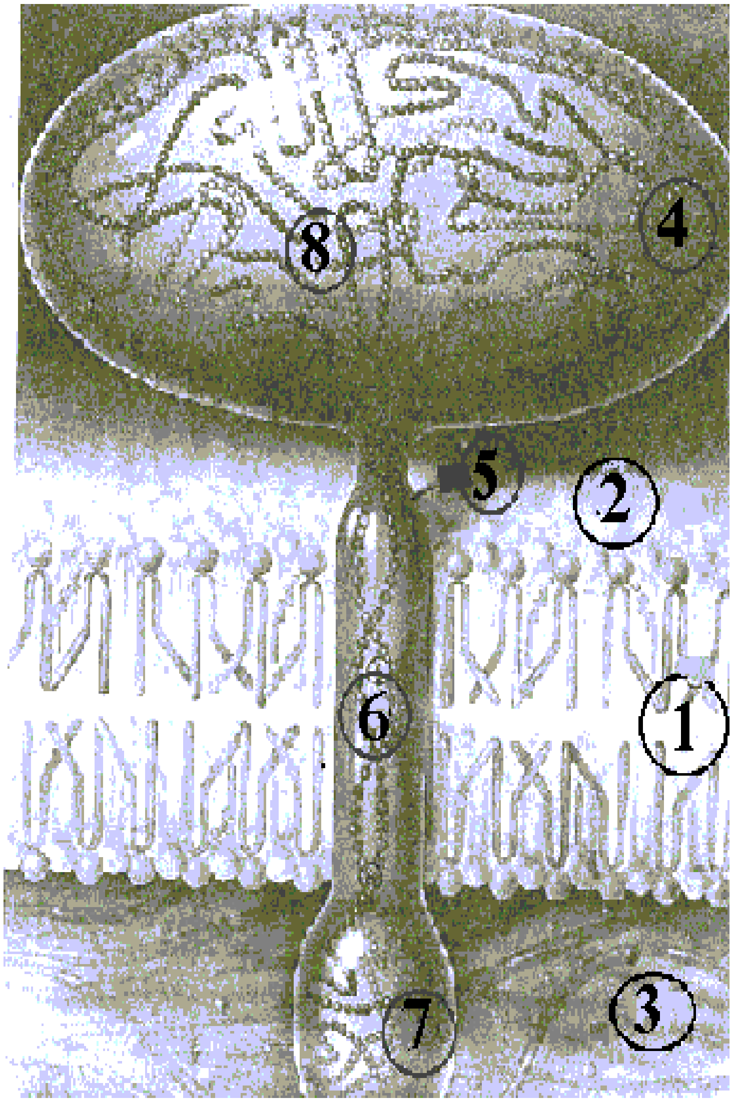
فيروس عوز المناعة البشري HIV كروي لا يتجاوز قطره 10 ميكروميتر، يتألف الغلاف من طبقة مزدوجة من الجزيئات الشحمية Lipid molecular وهي مشابهة لتلك الموجودة في الأغشية المحيطة بالخلايا البشرية والمأخوذة منها، ترصع هذه الطبقة المزدوجة بجزيئات بروتينية بعضها ذو منشأ بشري هي معقد التوافق النسيجي الكبير من الصف الأول MHC I كذلك يحمل غلاف الفيروس بروتيناً فيروسياً على شكل أشواك وتتألف الشوكة الواحدة من 4 جزيئات بروتين هي GP120 و4 جزيئات من بروتين هي GP 41 ضمن غلاف الفيروس، (الشكل رقم 71 ورقم 72). (GP تعني بروتينات سكرية Glycoprotein).

توجد تحت غلاف الفيروس طبقة بروتين أخرى هي طبقة البروتين P17 تحيط بلب الفيروس، ولب الفيروس على شكل مخروط يدعى P 24 ويحوي المادة الوراثية.

ولأن فيروس الإيدز من الفيروسات الرجعية (التقهقرية) فإن المادة الوراثية هي الرنا RNA وليست الدنا DNA، يوجد شريطان من الرنا بطول حوالي 9200 أساس قاعدي تتلاصقان مع جزيئات إنزيم الاستنساخ العكسي Reverse transcriptase الذي يستنسخ الدنا من الرنا فور دخول الفيروس خلية ما، كما توجد إنزيمات أخرى ونوعان آخران من البروتينات هما P6 , P7.



الشكل رقم (71) : بنية فيروس الإيدز .



الشكل رقم (72) : أشواك المحفظة الفيروسية.

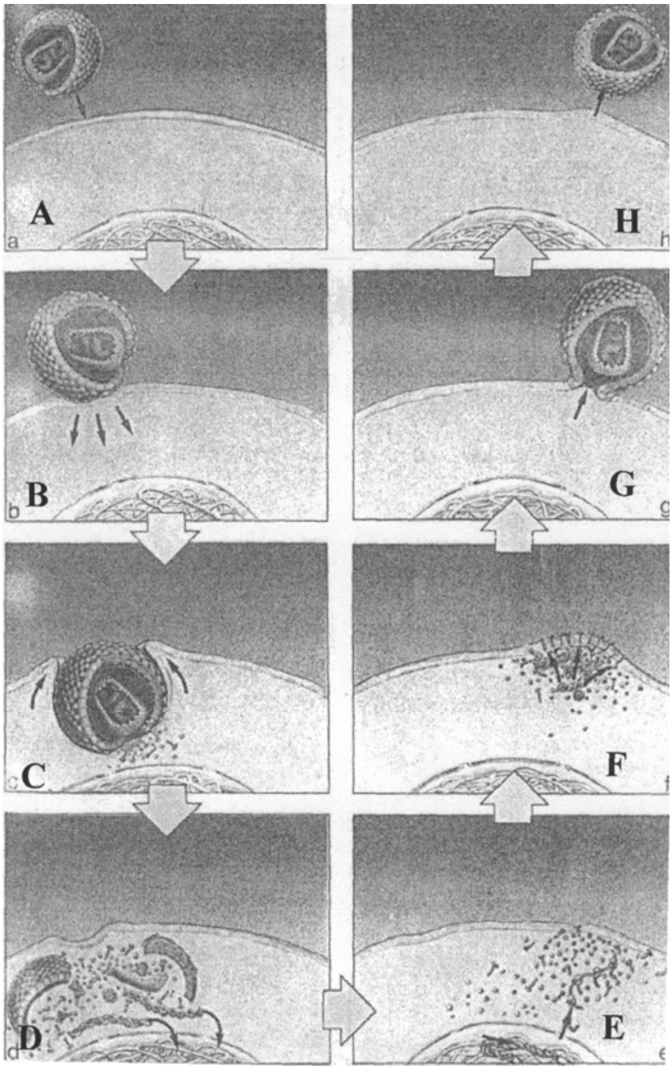
1- طبقة الليبيدات الفيروسية، 2- الطبقة الخارجية، 3- الطبقة الداخلية،

4- القسم الخارجي، 5- مكان التقسم، 6- القسم الناقل، 7- مجموعة كحولية، 8- مجموعة آزوتية.

ثانياً - دخول فيروس الإيدز إلى الخلايا

يرتبط بروتين الغلاف GP 120 بإحكام بالمستقبل CD 4. إن عملية الارتباط هذه تجعل التائيات عرضة للخمج الفيروسي.

بارتباط GP120 للجسم الفيروسي بتائية تحوي CD 4، فإن غشائي الفيروس والخلية يندمجان ويسيطر على الاندماج الخلوي البروتين GP41 للغلاف وعندها يتم إدخال لب الفيروس ومحتوياته ضمن الخلية (الشكل رقم 73).



الشكل رقم (73) : مخطط انتساخ فيروس الإيدز ضمن الخلية (دورة حياة الفيروس).
A;B التصاق الفيروس على مستقبلات التائيات والبلاعم، C;D هضم محفظة الفيروس بوساطة الليزوزومات وتحرير المادة الوراثية. E;H تكوين بروتينات الفيروس من جديد وترتيب مكونات الفيروس على سطح الخلية ثم طرح الفيروس الكامل.

توجد بعض الخلايا التي تحمل المستقبل CD4 وتدعى الخلايا التغصنية Dendritic cells في السطوح المخاطية كلها، ويحتمل أن تكون هذه الخلايا هي الأولى التي تخمج بفيروس الإيدز في الانتقال الجنسي.

كذلك البلعميات Macrophages ووحيدات النوى Monocystes تحمل أيضاً مستقبلات CD4 وتكون عرضة للخمج.

الأهداف الأولية لفيروس الإيدز هي التائيات المساعدة T-Helper التي تحمل CD4 أو اختصاراً T4 ومن وظائف هذه الخلايا كما مرّ معنا تنشيط البائيات لإنتاج الأضداد وتحفيز التائيات القاتلة.

ثالثاً – سير المرض

يبدأ الفيروس في بداية الخمج تكاثره ضمن الخلايا المخموجة ويبدأ بالتبرعم على سطحها، وخلال هذه الفترة فإن البائيات تنتج أضداداً (الفترة الحادة) لتحييد الفيروس، وتتضاعف التائيات القاتلة (الحاملة لـ CD8 بفضل MHCI) وقد ينجح الجهاز المناعي بالتخلص من الفيروس في مرحلة مبكرة جداً، ولكن الخمج يصبح بشكل عام خمجاً دائماً في المرحلة التي يعثر فيها على الأضداد في الدم.

آ – المرحلة الحادة

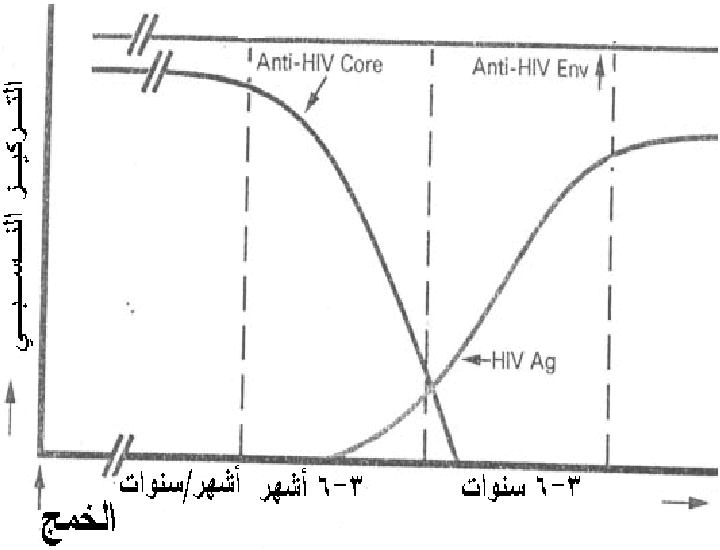
تشبه المرحلة الحادة نزلة حادة كفيروس الأنفلونزا (الرشح) أو فيروس النزلة الوافدة مترافقة مع حمى وآلام عضلية.

في هذه الفترة توجد كميات كبيرة من الفيروس في الدم وانتقال الفيروس خلال هذه المرحلة سهل جداً، ثم يبدأ الجهاز المناعي بالتخلص من الخلايا المخموجة والفيروسات الجائلة بالدم.

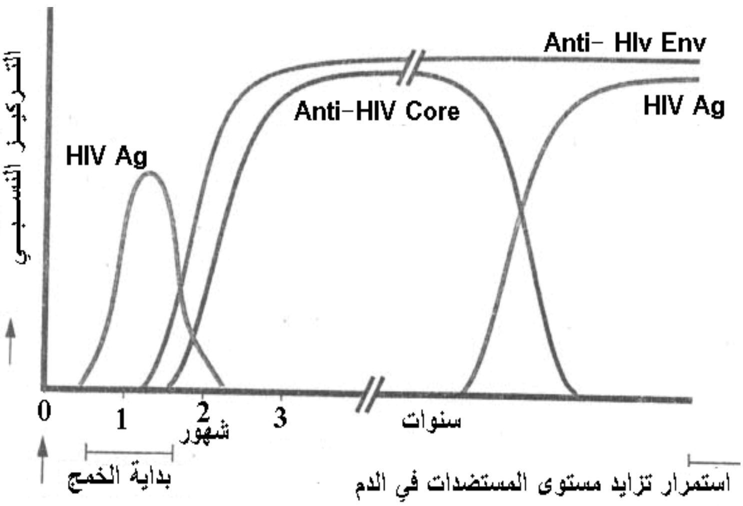
ب – المرحلة المزمنة

لكن في الواقع أثناء سير المرض غير ذلك، فقد تنجح بعض الخلايا المخموجة بالتملص من الجهاز المناعي ويستمر الفيروس بالتنسخ بأعداد أقل، ولمدة زمنية طويلة قد تدوم 10 سنوات.

يبقى المريض بصحة جيدة (مرحلة مزمنة) وعندها يستطيع الفيروس أن يؤذي الجهاز المناعي، الأمر الذي يسمح للخباثات والأخماج الانتهازية بالظهور (الشكلين رقم 74 و75).



الشكل رقم (74) : سير الخمج بفيروس الإيدز وظهور العوامل المصلية بـ EIA.



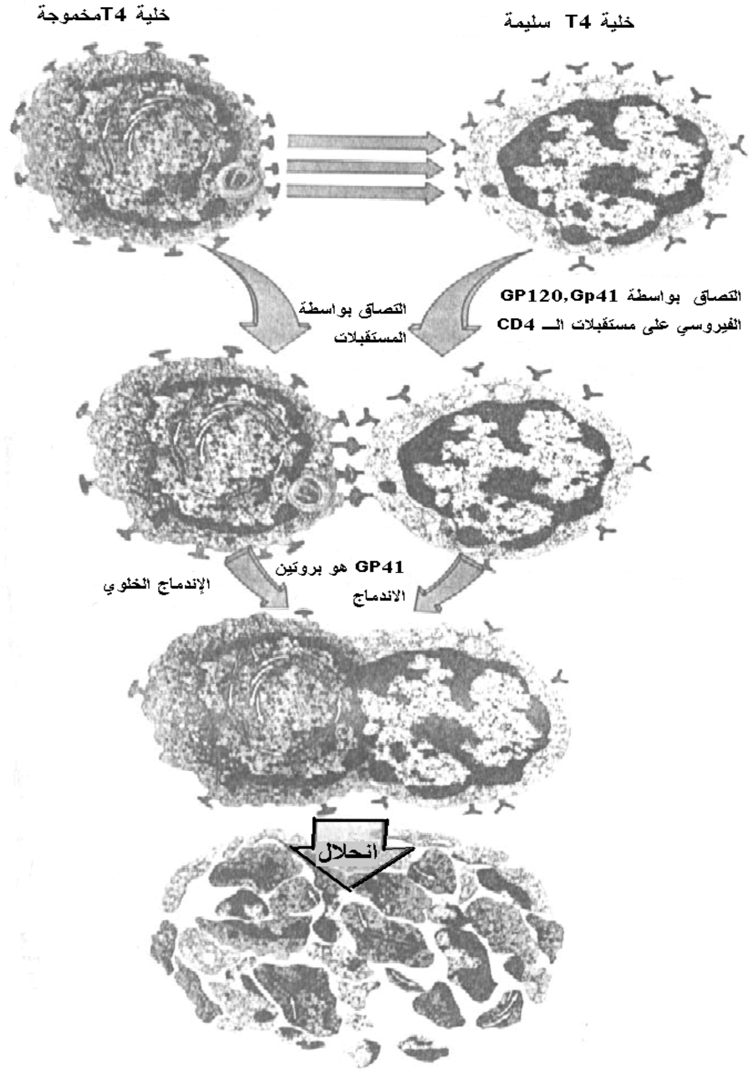
الشكل رقم (75) : تطور مصليات فيروس الإيدز :
ظهور المستضدات يليها ظهور الأضداد السطحية واللبية
ثم عودة ظهور المستضدات ثانية بعد عدة سنوات (تخرب الجهاز المناعي).

رابعاً – كيفية حدوث أذية الجهاز المناعي

عندما وصف الإيدز لأول مرة في عام 1981، وصف بأن أعداد اللمفاويات T4 منخفضة جداً وأن هذا العدد يتناقص تدريجياً خلال فترة إزمان المرض من 1000/ مل إلى أقل من 100 / مل. وقد اعتقد أن الفيروس هو الذي يقضي على الخلايا بمجرد دخول الخمج، لكن الأمر أكثر تعقيداً والفيروس ليس السبب الوحيد أو أن مهاجمة الفيروس المباشر للخلايا ليس السبب الوحيد لانخفاض أعداد T4 في الدم وهناك عدة احتمالات أخرى :

- **أن الخلايا التائية القاتلة CD8 تباشر عملها بقتل وتدمير خلايا الجهاز المناعي المخموجة بما في ذلك T4 .**
- **الأضداد التي تتعرّف على بروتينات غلاف الفيروس GP 41 , GP 120 يمكنها أيضاً الإرتباط بمستضدات معقد التوافق النسيجي الكبير الموجودة على الخلايا السليمة، معرقلة عملها**. ويمكن تفسير ذلك بالتشابه في بنية MHC I وGP 41 , GP 120 وهذا يعني أن GP 120 يستثير هجمة مناعية ضد T4 السليمة.
- **تعطيل Anergy التائيات** وذلك على النحو التالي : عندما تتعرف المستقبلات الموجودة على تائية ما بروتيناً غريباً على سطح خلية أخرى فإنها تنتبه تنبيهاً سوياً لتنقسم، إن GP 41 , GP 120 الموجودين على غلاف الفيروس ينفصلان على شكل مسامير ليرتبطا مع CD4 الموجودة على الخلايا T4 وبالتالي تعطلها وتمنعها من الإنقسام.
- **ظاهرة الانتحار الخلوي Cellular suicide** : عندما تنتبه الخلية المناعية بوساطة بروتين غريب فإنها عوضاً من أن تنقسم تبدأ بقتل نفسها، هذه الوظيفة بالحقيقة موجودة ومحكمٌ فيها وراثياً وتسمى موت الخلايا المبرمج apoptosis، تحدث بشكل طبيعي في التيموس وتعمل على التخلص من التائيات المتعرفة على الذات (الحذف

النسيلي). وقد وجد أن الخمج بالإيدز يستثير موت الخلايا المبرمج ولكن آلياته مازالت غير معروفة (الشكل رقم 76).



الشكل رقم (76) آلية تخريب التائيات المساعدة : إذا صادفت خلية سليمة أخرى مخموجة فإنهما تندمجان وفي النهاية تنحلان سوية وتلعب البروتينات السكرية GP41 الدور الرئيسي في الاندماج الخلوي.

في الطور المزمن فإن الخلايا T4 في الدم ليست المقر الوحيد لتناسخ الفيروس، وقد أثبتت التجارب بأن أغلب الفيروسات يتم نسخها في أثلام العقد اللمفاوية التي تنتشر في كافة أنحاء الجسم وتوجد هذه العقد في الأمكنة التي تتعنقد فيها الخلايا T4 والخلايا المناعية الأخرى كالبائيات.

وكذلك فقد أثبتت التجارب بأن فيروس الإيدز يدّمر تدريجياً العقد اللمفاوية وبالتالي يحدث تدني عدد خلايا T4 في الدم، وانتفاخ العقد اللمفاوية هو أحد الأعراض المبكرة للخمج الفيروسي. ومن الصفات الأخرى التي يجب متابعتها إضافة لتعداد الخلايا الذي يتغير باستمرار تحديد الرنا الفيروسي في الدم.

إن التورط المركزي central involvement للعقد اللمفاوية يفسر لنا انخفاض كمية الرنا في الدم خلال المراحل المبكرة من الطور المزمن. ومع تطور الأعراض ترتفع كمية الرنا بسرعة في الدم وتقترب من مستويات الذروة في الطور الحاد قبل الاستجابة المناعية. والارتفاع المفاجئ لرنا الفيروس في المراحل الأخيرة من الخمج يعزى إلى إحراق العقد اللمفاوية :

تحوي العقد اللمفاوية خلايا تعرف بالخلايا التغصنية الجريبية follicular Dendritic cells وهي التي تقدم المستضدات لـ T4 ويناط بها وظيفة تصفية اللمف من العوامل الخامجة المختلفة، هذه العقد المنهارة نتيجة الخمج الفيروسي لم تعد قادرة على إزالة الفيروس بكفاءة، مما يسمح للفيروس بالهروب إلى الدم. إن سبب موت الخلايا التغصنية الجريبية غير معروف ولكنه بالأهمية التي تفسر انخفاض T4 ومما يؤكد هذا الاتجاه موت خلايا الذاكرة التائية المناعية Memory T cells التي تنتبه انتباهاً غير سوي وتختفي في نهاية الأمر.

إن انخفاض T4 في الدم هو مؤشر غير مباشر على الأذيات الآخذة بالحدوث في أماكن أخرى من الجسم. إذاً فالمعالجة يجب أن تتركز على منع الفيروس من التناسخ بعد دخوله للخلايا.

سادساً – علاج الإيدز وسبب فشل العلاج

آ – التطفر

إن أول ما يحدث لشريطي الرنا لفيروس الإيدز في خلية مخموجة حديثاً هو أن الرسالة المكودة (المرّمزة) تنقلب إلى دنا DNA بوساطة إنزيم الانتساخ العكسي الملتصق بالرنا RNA الفيروسي، يتحرك الإنزيم على طول سلسلة الرنا منتجاً سلسلة مكافئة من الدنا عن طريق ربط النكليوتيدات ببعضها، ثم يتخذ الإنزيم الشريطة الأولى من الدنا كقالب Template لإنتاج أشرطة دنا أخرى. إن إنزيم الانتساخ العكسي ليس عالي الدقة ويخطئ مرة في كل 2000 من النكليوتيدات التي يدخلها فيُدخلُ نكليوتيداً عوضاً عن آخر محدثاً طفرة Mutation وهذا ما يفسر القدرة الاستثنائية لفيروس الإيدز في مقاومة الأدوية المختلفة لأن أشكالاً جديدة من البروتين الفيروسي يتم توليدها على نحو مستمر خلال سير الخمج.

إن جميع الأدوية المستعملة حتى الآن مثل (AZT) Azidothymidine و Zidemdine و Dideoxyxytidine (ddc) و Dideoxyinosine (ddt) تعمل عن طريق اعتراض الانتساخ العكسي. فالدواء شبيه بأحد النكليوتيدات التي ينتجها إنزيم الإنتساخ العكسي في بنائه للدنا، فعندما يجبل Incorporate إنزيم الإنتساخ العكسي واحداً من هذه العقاقير عوضاً عن النكليوتيد الحقيقي في شريط الدنا المتنامي فإن الإنزيم لا يستطيع عندها إطالة الشريط أكثر من ذلك.

لكن المشكلة أن معدل الطفرات مرتفع جداً، وهذا يعني أنه خلال أشهر تظهر أشكال من إنزيم الانتساخ العكسي في الجسم قادرة على إنتاج دنا فيروسي حتى بوجود العقاقير، إضافة إلى سمية الأدوية المستخدمة، الأمر الذي يفسر فوائد الأدوية المؤقتة وعدم جدوى العلاج حتى الآن.

ب – حاصرات الإنزيم

وهناك معالجات تهدف إلى إحصار blocking إنزيم الإاتساخ العكسي ومنها المعالجة الثلاثية المتقاربة Triple therapy convergent ومبدؤها أن الطفرات التي تصيب إنزيم الإنتساخ العكسي بوجود مزيج من العقارين ATZ وDDI ودواء آخر مثل نيفرابين Nevirapine أو بيريدينون Pyridinone تكون واسعة النطاق لدرجة يصبح فيها الإنزيم غير فعّال وعلى ما يبدو أن فيروس الإيدز لن يستسلم بسهولة للعقاقير التي تستهدف مرحلة واحدة من دورة حياته.

جـ- كابتات المناعة

هناك بعض الدراسات تشير إلى أن الإنتساخ العكسي لا يمكن أن يستكمل ما لم تُفعّلْ الخلية التائية للعائل ببروتين غريب، هذا من ناحية ومن ناحية أخرى يبين أن الاحصار قد تناول في الخلايا الهاجعة مراحل تالية من التنسخ، ففي هذه المرحلة يتكامل شريطا الدنا اللذان أنتجهما إنزيم الانتساخ العكسي مع صبغيات الخلية المضيفة بوساطة إنزيم الإنتكراز الموجود في الجسيمات الفيروسية للإيدز.

وهذا يعني أن شيئاً ما قد حدث في الخلية التائية عندما فُعِّلَتْ وهذا الشيء حاسم فيما يتعلق بتكامل الفيروس مع العائل.

وعندما يعجز الفيروس عن التكامل فإنه يصبح عديم الثبات ويموت في غضون أيام. وهذه نقطة ضعف عند الفيروس يجب استثمارها في علاجه عن طريق كابتات المناعة التي تمنع تنشيط التائيات، ولكن الأمر لا يخلو من الخطر إذ أن إضعاف الجهاز المناعي له مساوئه العديدة.

وتطبيق علاج متقطع يخفض تنشيط التائيات على نحو متقطع قد يطيل أمد الطور عديم الأعراض.

د – تثبيط الجينات

هناك أدوية أخرى تعمل على المستوى الوراثي الذي يعرف باسم تثبيط الجينات، فعندما يتكامل شريطا الدنا لفيروس الإيدز مع صبغيات المضيف، تدعى عندها بسليفة الفيروس Provirus ويصبح خمج الخلية عندها دائماً. هناك أحداث مهمة أخرى لابد من استكمالها قبل تكوين البراعم الفيروسية، حيث إن فيروس الإيدز يملك 9 جينات، خمس منها أساسية لتنسخ الفيروس، فهو أي الفيروس معقّدَ بشكل استثنائي.

إن إنزيمات الخلية المضيفة بما فيها بوليمراز الرنا الثاني RNA polymerase II تنسخ الرنا الخاص بالجينات، لا يتم هذا النسخ إلا بعد تفعيل البوليمراز بوساطة محولات جزئية متوضعة في استطالتين من الحمض النووي قرب نهايتي سليفة الفيروس أي المتكررات الطرفية، تعرف بالعناصر المعززة. البروتينات الخلوية الإشارية التي تترابط بالمعززات الموجودة في المتكررات الطرفية لفيروس الإيدز تنتمي إلى فصيلة تعرف باسم NF-kB/Rel وهي بروتينات تنظيمية Proteins regulatory موجودة في الخلايا البشرية وتناط بها وظيفة زيادة الفاعلية الانتساخية للعديد من الجينات، والخلايا عادة ما تزيد من إنتاجها لهذه البروتينات عندما تنبه ببروتين غريب.

يستخدم فيروس الإيدز هذه البروتينات الناتجة من تفعيل الخلايا المناعية كي يزيد من كفاءة الإنتساخ الخاص به.

إذن نسخ الرنا من سليفة الفيروس تنجزه إنزيمات الخلية نفسها، وهذا النسخ يتم على مرحلتين :

- **الطور الأول** يدوم نحو 24 ساعة يتم فيه **تقطع نسخ الرنا** التي أنتجت في نواة الخلية إلى قطع صغيرة لا يتجاوز طول القطعة أكثر من 2000 نكليوتيد وهذه النسخ ترّمزُ (تكوّد) البروتينات التنظيمية للفيروس فقط.
- أما **الجينات البنيوية** التي تشكل بقية الجين **فتترك للطور الثاني**.

البروتينات التنظيمية هذه، موجودة على جين الفيروس tat وهذا الجين مكوّد في النسخ القصيرة، ينتج بروتيناً تنظيمياً يدعى Tar يسرّع 1000 مرة من سرعة انتساخ سليفة الفيروس بوساطة بوليمراز الرنا الخلوي الثاني II. الأدوية الأخرى المطروحة تعمل على تثبيط عمل الجين tat.

هناك بروتينات تنظيمية أخرى مثل nef الذي يحور الخلية ليجعلها أكثر ملائمة لإنتاج الجسيمات الفيروسية، أما البروتين التنظيمي الثالث فهو rev المسؤول عن تحويل نسخ الرنا الفيروسية إلى النمط الذي سيسود بعد مرور أكثر من 24 ساعة، وهذا البروتين يترابط على السلاسل الطويلة أي في الطور الثاني من النسخ. في الطور الثاني تغادر النواة إلى السيتوبلاسما نسخ من الرنا الفيروسي طويلة بطول 9200 أساس ونسخ متوسطة بطول 4500 أساس، تكوّد البروتينات البنيوية والإنزيمية لفيروس الإيدز. فالوظيفة الحاسمة لبروتين rev هي مفتاح تشغيل لإنتاج البروتينات البنيوية والإنزيمية للفيروس، مما يجعله هدفاً للأدوية.

أما الجين الذي يكوّد بروتينات اللب فيدعى gag والجين الذي يكوّد إنزيم الإنتساخ العكسي والبروتياز والإنتكراز والريبونكلياز فهو pol، وبروتينات الغلاف محمولة على الجين env.

هناك أدوية قيد الدراسة تعمل على تثبيط إنزيم الريبوتياز الذي يقوم بتكميل بروتينات اللب والغلاف، والاتجاه السائد هو تطوير أدوية موجهة ضد مراحل مختلفة من دورة حياة الفيروس

أما تطوير لقاح مضاد يقي الإصابة بالفيروس فهو غاية في الصعوبة نظراً لمقدرة الفيروس على التطفر بسرعة كبيرة وقدرته على التملص من الاستجابات المناعية.

هـ- التمنيع داخل الخلية

هناك جينات طافرة في فيروس الإيدز تكسب الخلايا التائية في الزرع مناعة ضد الفيروس، وتعتمد فكرة التمنيع داخل الخلايا على إدخال جين إلى الخلايا التائية لدى

شخص مخموج بفيروس الإيدز، ليجعل هذه الخلايا مقاومة للخمج الفيروسي. تعترض هذه الفكرة العديد من الصعوبات التقنية في إيصال الجيننات والتعبير عنها، فإذا أمكن تطوير نظام لإيصال الجينات الواقية عن طريق الحقن تصبح الفكرة قابلة للتطبيق ويمكن عندها معالجة الملايين من المخموجين.

وأخيراً مازال هناك الكثير الذي يجب معرفته عن الفيروس وحتى ذلك الحين يبقى لنا توعية الناس فقط للحيلولة دون انتقال الفيروس فدرهم وقاية خير من قنطار علاج.

الباب الثالث

تطبيقات علم المناعة

بعد التعرف على إمكانيات الجهاز المناعي الهائلة كان لابد من التعرض للتطبيقات العملية للجهاز المناعي، وكيف تسخر إمكانيات المناعة في الطب السريري.

ولذلك سيتم في هذا الباب معالجة الموضوعات التالية:

- ☑ **استخدام الجهاز المناعي في الوقاية والعلاج .**
- ☑ **الطرق المخبرية المناعية للكشف عن الأخماج والأمراض .**
- ☑ **المناعة والأورام .**

الفصل الأول

استخدام الجهاز المناعي في الوقاية والعلاج

أولاً – استخدام الجهاز المناعي في الوقاية من الأمراض

إن المعرفة بإمكانيات الجهاز المناعي الاستثنائية مكننا حالياً من تسخيره في علاج العديد من الأمراض المستعصية، فقد أصبحت بعض الأمراض القاتلة سابقاً جزءاً من التاريخ بفضل تطوير إمكانيات التحصين والتطعيم المناعي.

يعني التمنيع أو التحصين إنتاج حماية في الجسم ضد معظم الأمراض الشائعة المنتشرة في منطقة جغرافية ما.

وتكتسب هذه الحماية عن طريق تحريض المناعة المكتسبة، التي يمكن أن تكتسب بطريقتين : إما فاعلة active أو منفعلة Passive، وكلا النوعين يكتسب إما طبيعياً أو صنعياً كما مرّ معنا في فصل المناعة المكتسبة :

- **المناعة المنفعلة** : وهي المناعة التي يكتسبها الشخص نتيجة دخول غلوبولينات غاما المناعية من متبرع منيع إلى جسمه، كذلك يمكن إحداث هذه المناعة بنقل خلايا مناعية من فرد منيع إلى آخر غير منيع. وتقسم المناعة المنفعلة إلى قسمين :
  - **مناعة منفعلة مكتسبة طبيعياً** : وهي المناعة المنقولة من الأم إلى الجنين عن طريق المشيمة، كانتقال IgG عبرالمشيمة أو IgA عبر الحليب.
  - **مناعة منفعلة مكتسبة صنعياً** : وهي مناعة تنتج عن نقل أو حقن غلوبولينات مناعية من مصل فرد منيع لآخر غير منيع بحاجة إليها، حيث تستخدم هذه الطريقة في علاج الكثير من الأمراض مثل الدفتيريا والكزاز

والتهاب الكبد الفيروسي، أو لسعات الحشرات أو الزواحف كما تستخدم كوقاية في حالات نقص غلوبولينات غاما.

وهناك ثلاثة أنواع من المصول المنقولة :

- **الغلوبولينات المناعية الكلية** Whole immunglobulins وهي خليط كبير من الأضداد التي إذا ما حقنت في فرد ما توفر له نوعاً من المناعة المنفعلة وتستخدم في حالات المرضى ضعيفي المناعة، أو في الحالات التي لايوجد لها لقاحات نوعية مثل التهاب الكبد A أو النزلة الوافدة.
- **الغلوبولينات المناعية النوعية** Specific immunglobulins وهي مصول للأضداد الإنسانية معقمة حصل عليها من بلازما متطوعين وتحتوي على تراكيز مختلفة من الأضداد النوعية لأمراض معينة، أما في الأسواق فيوجد بشكل تجاري الغلوبولينات النوعية التالية :
  - **الغلوبولين المناعي المضاد للكزاز** Tetanus immunglobulin.
  - **الغلوبولين المناعي لالتهاب الكبد** B Hepatites B immunglobulin.
  - **الغلوبولين المناعي المضاد لداء الكَلَبْ** Rabies immunglobulin.

الترياقات Antitoxins وهي أضداد نوعية يحصل عليها من الحيوانات التي مُنعتْ بمستضدات من السموم وتستعمل لعلاج بعض ذيفانات الجراثيم كترياق الخناق Diphtheria Antitoxin وترياق الوشيقة BotulisemAntitoxin وبعض سموم الثعابين.

أما نقل الخلايا المناعية المنفعل (مناعة منقولة بالخلايا وليس بالأضداد) فيستعمل في عدد من أمراض نقص المناعة، ولكن من الصعب جداً وجود شخصين متوافقين بمستضدات التوافق النسيجي، وبالتالي فإن نقل خلايا المناعة محفوف بالأخطار.

- **المناعة الفاعلة** : وهي المناعة التي ينتجها الجسم بعد تعرضه لمستضد معين، وتكتسب إما طبيعياً أو صنعياً :

- ☆ **طبيعية (مكتسبة)** : وهي المناعة التي يكتسبها الجسم بعد الشفاء من خمج ما.
- ☆ **صنعية (مكتسبة)** : وهي تنتج عن التحصين والتمنيع بمستضدات معزولة من مسببات المرض وهذا ما ندعوه بالتلقيح أو التطعيم Immunization ويكون اللقاح Vaccine إما كائنات حيّة مضّعفة Attenuated أو مقتولة killed أو ذيفانات أو أحد بروتينات تلك المسببات.

آ - أنواع اللقاحات

اللقاح Vaccine عبارة عن معلق من الأحياء الدقيقة (جراثيم أو فيروسات) مقتولة أو مضّعفة (موهنة)، تعطى للإنسان ولاتؤدي لخمج وإنما تحدث استجابة مناعية كفيلة بأن تمنع حدوث المرض إذا تعّرض الإنسان لنفس العضيات التي مُنع الجسم ضدها.

تقاس كفاءة اللقاح عادة اعتماداً على درجة الحماية التي يكتسبها الإنسان الممنع (المحصن) ضد جرعة ممرضة يتعرض لها فيما بعد.

أما اصطلاح لقاح Vaccine فتعود إلى استعمال جدري البقر للتمنيع ضد جدري الإنسان حيث تعني Vacca باللاتينية البقرة Cow، وقد استعمل هذا المصطلح بشكل واسع ليشمل كافة اللقاحات المضرة والمستخدمة في تمنيع الأطفال والكبار.

1 - اللقاحات الحية Live Vaccine

تستخدم الكائنات الحية في التحصين ضد العديد من الأمراض الفيروسية كالحصبة والنكاف والحصبة الألمانية والجدري.

أما اللقاحات الحية من الجراثيم الحية فهي كثيرة كجرثوم السل البقري Mycobacterium bovis الذي يستعمل في التحصين ضد السل البشري Tuberculosis (مناعة تصالبية). يُنْتِجُ اللقاح الحيّ ردود فعل مناعية مؤدياً بالنتيجة إلى تشكيل أضداد تحمي من الإصابة اللاحقة، ولكن غالباً مايُحدث اللقاح أعراضاً تحت

سريرية، لذلك لاتستعمل اللقاحات الحية مطلقاً عند ضعيفي المناعة أو ذوي المناعة غير الطبيعية.

ولإنقاص التأثيرات السلبية للقاحات الحية يلجأ إلى إضعافها، ويعني التضعيف إنقاص الإمراضية less of Pathogenic مع الحفاظ على قدرتها المناعية Immunogenic.

وهناك عدة طرق لتضعيف الجراثيم والفيروسات Attenuated منها :

- إعادة الزراعة إما في الزجاج أو في الوسط الحيّ ونشوء طفرات أقل إمراضية مثل لقاح شلل الأطفال Polio vaccine.
- أو المعالجة بالأشعة أو الحرارة.
- أو عزل الأفراد الناضجة باكراً (بالنسبة للطفيليات).

تستعمل عادة اللقاحات الحية كجرعة وحيدة وتعطي مناعة خلطية ومتواسطة بالخلايا جيدة كلقاحات النكاف والحصبة والحصبة الألمانية والتهاب سنجابية النخاع (شلل الأطفال) ولقاح الحمى الصفراء بالنسبة للفيروسات ولقاح الـ BCG ضد السل بالنسبة للجراثيم.

2 – اللقاحات الميتة Killed Vaccine

وتعتمد على قتل الفيروسات والجراثيم بالطرق الكيميائية والفيزيائية أو بالأشعة فوق البنفسجية أو بأشعة غاما، مثل لقاح الإنفلونزا والتهاب الكبد الفيروسي من الفيروسات والكوليرا والحمى التيفية من الجراثيم.

أما لقاح السعال الديكي Pertussis فهو أيضاً من اللقاحات الميتة إلا أنه استبدل حالياً بلقاح مكون من عناصر غير خلوية.

ومن ميزات هذا النوع من اللقاحات هو إمكانية الجمع بين عدة لقاحات Polyvalent vaccines أو الجمع بين عدة سلالات لنفس النوع كالفيروسات مثلاً، إلا أنه من مساوىء هذه اللقاحات هو إمكانية حدوث فرط تحسس، ويحتاج لجرعات داعمة، والمناعة الخلوية الناتجة تكون ضعيفة.

3 – اللقاحات الجزئية

تعتمد بعض اللقاحات على مكونات جزئية من الكائن الممرض، عادة ما تكون هذه المكونات بروتينات أو سكريات متعددة.

لكن من المعروف أن السكريات هي مستضدات حقيقية وغير مرتبطة بالتائيات T-independent antigens تنتج فقط IgM بدون ذاكرة مناعية، لكن إذا ارتبطت السكريات بالبروتينات أصبحت مستضدات فعالة وترتبط بالتائيات مثل لقاحات المكورات الرئوية واليرقان (التهاب الكبد الفيروسي ب – B) الذي يعتمد على بروتينات لها خصائص مستضدية وضعت في عائل حامل مثل (الخمائر).

تؤدي هذه اللقاحات الجزئية (المكونة من جزء من الكائن الحي مسبب المرض) إلى إنقاص مشاكل التسمم وخطر حدوث الخمج عند استخدام اللقاح الحي أو الميت.

4 – لقاحات جديدة

هناك العديد من المركبات التي مازالت في طور البحث والتطوير لاستخدامها في التمنيع وتستعمل حالياً ضمن نطاق التجارب المخبرية والدراسات الأكاديمية فقط.

تتضمن هذه المركبات مماكبات الأضداد ولقاحات من الدنا DNA وببتيدات مساعدة في المناعة المرتبطة بمعقد التوافق النسيجي MHC ولهذه المركبات وخاصة الببتيدات مستقبل واعد.

تنتج مماكبات الأضداد ضد أضداد السكريات المتعددة رد فعل مناعياً طويل الأمد مع ذاكرة مناعية، بينما تنتج ببتيدات الجينات الفيروسية المرتبطة بحامل، عندما تحضن ضمن خلايا جسم مضيف، استجابة مناعية قوية مشابهة للاستجابة المناعية تجاه لقاح حيّ مضعفّ. والببتيدات سهلة التحضير والعزل وتنبه كلا نوعي المناعة الخلطية والمتواسطة بالخلايا.

* ***المساعدات Adjuvants :***

وهي مواد كيميائية تضاف للمستضدات لتؤمن رؤيتها من قبل الخلايا الصحيحة للجهاز المناعي، ومن هذه المساعدات أملاح الألمنيوم المرخصة للاستعمال البشري في إنتاج اللقاح الثلاثي DTP.

وهناك مساعدات أخرى مازالت في طور البحث والتطوير مثل البوليمرات (جزيئات بلاستيكية).

المناعة الناتجة عن التلقيح إما أن تكون مدى الحياة مثل السل والجدري والحصبة الألمانية أو أنها فقط لعدة أشهر كالكوليرا، كما أن إعادة تنبيه الجهاز المناعي بإضافة مستضدات بفترات زمنية متناوبة poosterung تفيد في تدعيم المناعة واستبقاء خلايا ذاكرة قوية.

ب - اللقاحات الضرورية عند الأطفال

1 - اللقاح الثلاثي DTP

يستخدم ضد الدفتريا Dephtheria والسعال الديكي (الخناق) Pertussis والكزاز Tetanus، وهو عبارة عن ذيفانات بالنسبة للدفتريا والكزاز وجراثيم البورتيديلية الشاهوقية bordetella Pertussis الميتة بالنسبة للخناق، ويعطى اللقاح على ثلاث جرعات (Poostering) :

- ☆ الجرعة الأولى في بداية الشهر الثالث.
- ☆ والجرعة الثانية في بداية الشهر الرابع.
- ☆ والجرعة الثالثة في بداية الشهر الخامس.
- ☆ أما الجرعة الداعمة فتعطى بعمر 18 شهراً عن طريق الحقن بالعضل (0.5مل).

2 – شلل الأطفال (لقاح سابين) Sabin, Oral Polio-Vaccine (OVP)

وهو عبارة عن فيروس مضعّف يعطى عن طريق الفم بمعدل نقطتين للجرعة الواحدة وبنفس مواعيد اللقاح الثلاثي.

3 – الحصبة (الحرسان) measles) Live Virus Vaccine (LVV)

ويعطى ضد مرض الحصبة Meales ابتداءً من الشهر العاشر على شكل حقنة تحت الجلد (0.5 مل).

4 – الثنائي DT

للصغار وهو عبارة عن لقاح مشترك بين الدفتريا والكزاز ويعطى للأطفال بعمر المدرسة عن طريق الحقن بالعضل (0. 5 مل).

5 – السلك BCG

ويعطى للوقاية من داء السل Tuberculosis وهو عبارة عن جرثومة سل الأبقار المضعّفة Mycobacterium bovis بعمر سنة وتعطى حقناً تحت الجلد (0.5مل).

جـ- اللقاحات الأخرى (الاختيارية)

- **لقاح النكاف Manpus** وهو عبارة عن فيروسات حيّة مضعّفة.
- **لقاح الحصبة الألمانية Rubella** وهو كذلك فيروسات حيّة مضعّفة.
- **لقاح الكوليرا Colera** وهوعبارة عن ضمات الهيضة المضعّفة.
- **الطاعون Plagu** عبارة عن جراثيم حيّة مضعّفة.
- **الجدري smaal pox** وجدري الأبقار Cow pox.
- **الإنفلونزا** وهو لقاح حديث نسبياً على شكل فيروسات حيّة مضعّفة إلا أنه لم يثبت جدارته في حماية الجسم من الإصابات اللاحقة وربما يكون السبب في سرعة تطفر فيروسات الإنفلونزا ونشوء ذرارٍ أو سلالات جديدة من الفيروس.

ثانياً – استعمال الجهاز المناعي في العلاج

آ – أمراض الحساسية

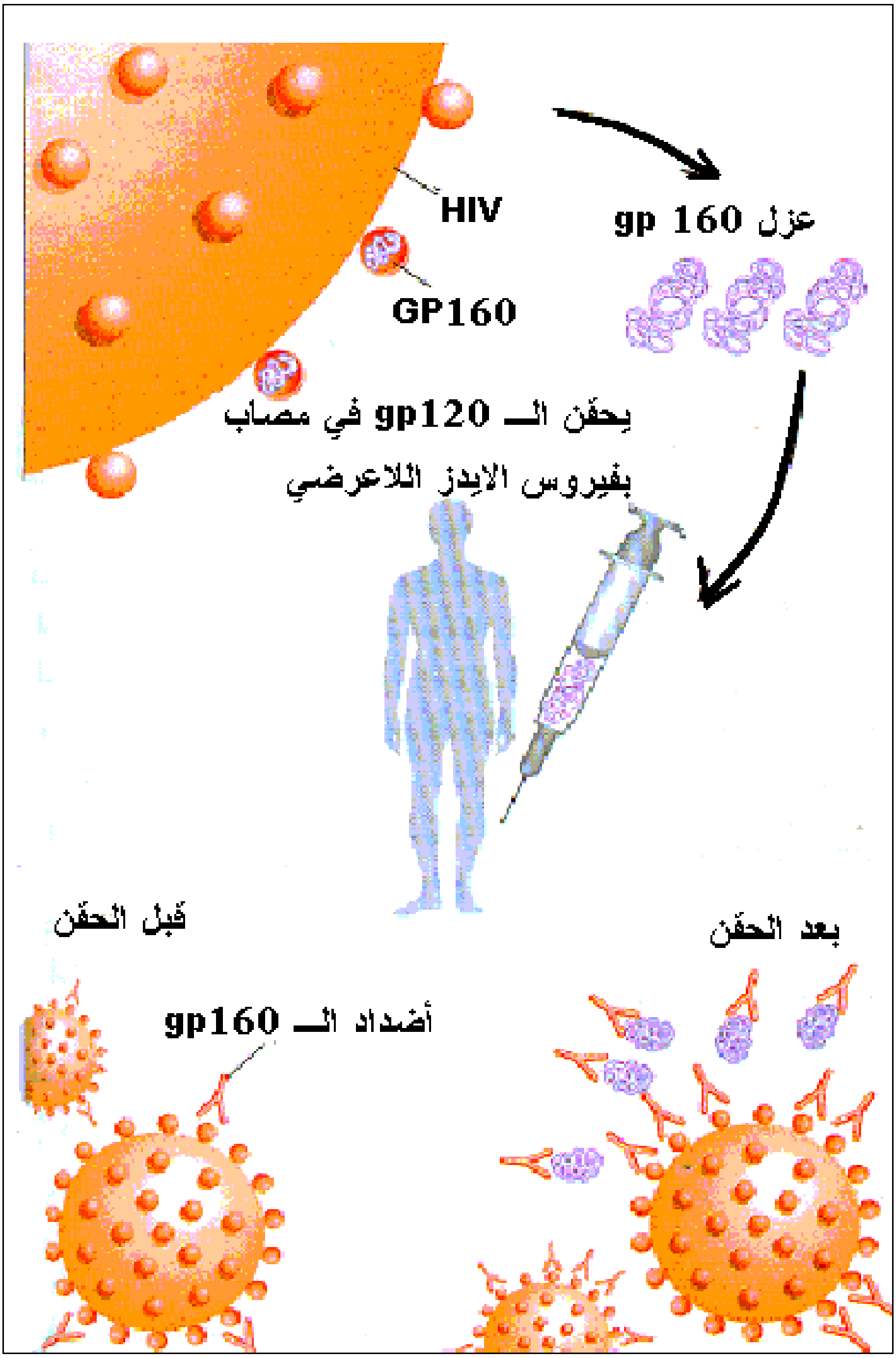
من المعروف أن الحساسية مرتبطة بإنتاج IgE الذي يرتبط بالخلايا البدينة ويحثها على إفراز الهيستامين والبروستاغلاندين.

لا ينتج IgE إلا بوجود إنترلوكين-4 وإنترلوكين-5 (IL-4 و IL-5) اللذين تنتجهما التائيات، فإعطاء لقاحات تحصر IL-4 و IL-5 يمنع من إنتاج الـIgE وبالتالي لا تحصل الحساسية.

ب – مرض الإيدز

هناك أبحاث حول انتاج لقاحات ضد مرض الإيدز تعتمد على مبدأين :

- **عزل بروتين الغلاف GP 160** الذي يتألف من بروتين GP 40 وبروتين GP 120 وحقنه بالإنسان ليكوّن أضداداً ضد هذه البروتينات تعمل على مهاجمة كامل الفيروس عند دخوله قبل أن يتمكن من الدخول إلى التائيات (الشكل رقم 77).
- **إنتاج أضداد ضد مستقبلات CD 4** التي تتحد مع بروتينات الفيروس وحقنها بالجسم فتقوم هذه الأضداد بالارتباط بمستقبلات CD4 محتلة مكان ارتباط الفيروس مانعة إياه من الدخول للخلية (الشكل رقم 78).



الشكل رقم (77) لقاح ضد الإيدز من بروتينات الغلاف.

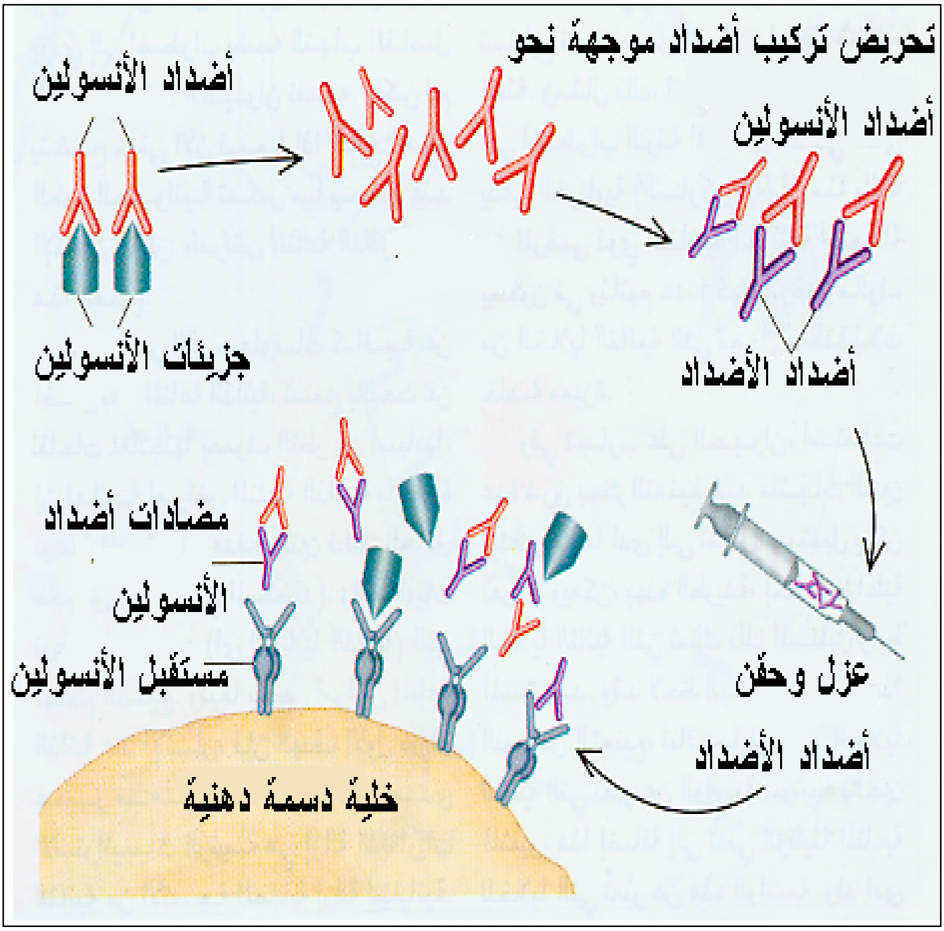


الشكل رقم (78) : لقاح ضد الـ CD4 ترتبط بالـ CD4 لمنع الفيروس من دخولها

جـ- مرض السكر المرتبط بالأنسولين

وهو من أمراض المناعة الذاتية حيث يكون الجسم أضداداً للأنسولين ترتبط بجزيئات الأنسولين معطلة إياها، وحالياً يمكن إنتاج أضداداً لأضداد الأنسولين (أضداد وحيدة النسيلة) وتعطى للمريض.

تقوم أضداد الأضداد بالاتحاد مع أضداد الأنسولين محررة بذلك جزيئات الأنسولين التي تقوم عندئذ بخفض سكر الدم (الشكل 79).

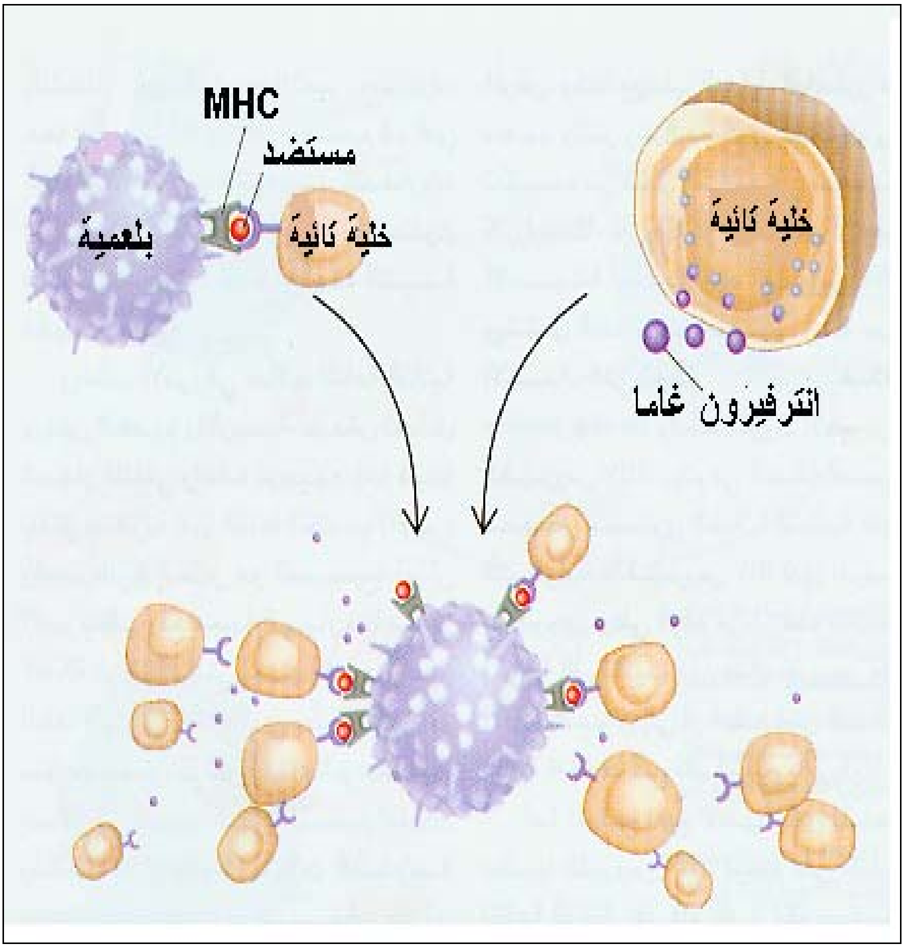


الشكل رقم (79) : استخدام أضداد ضد أضداد الأنسولين في معالجة داء السكري

د - الأمراض الفيروسية

بما أن الإنترفيرون غاما يزيد من فاعلية عرض المستضدات من قبل البالعات ويعزز فاعلية الخلايا التائية.

ولذا فإن إعطاء الإنترفيرون غاما يزيد في سرعة التخلص من الفيروسات (الشكل رقم 80).

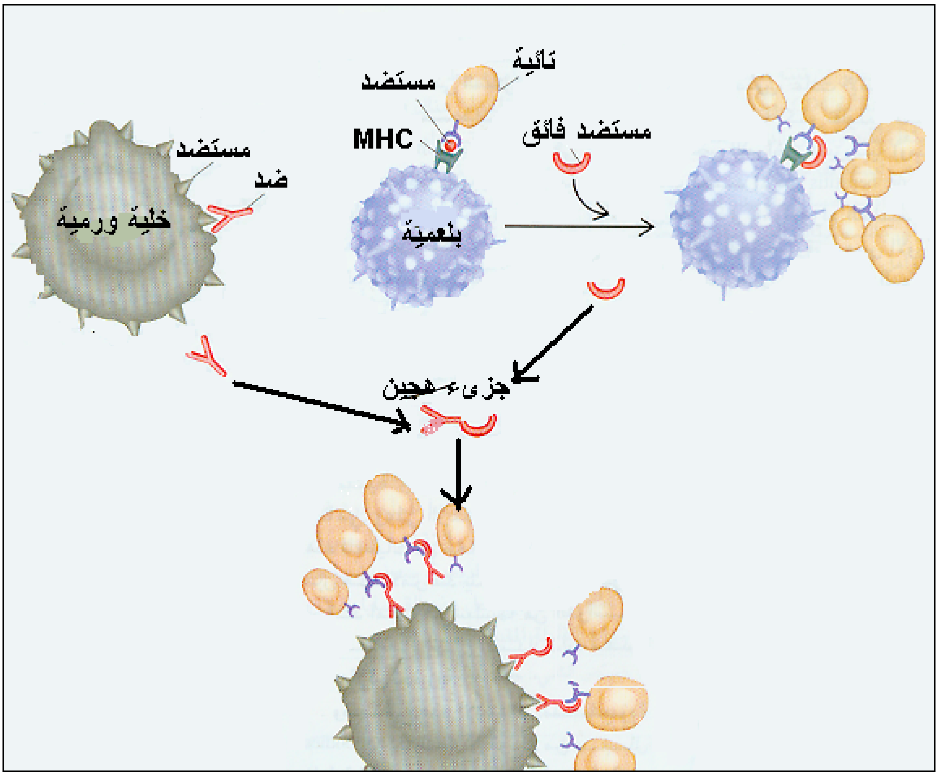


الشكل رقم (80) : استخدام إنترفيرون غاما
في تعزيز دور التائيات للتخلص من الفيروسات.

هـ- السرطانات ذات العلاقة بالفيروسات

تنتج الأورام السرطانية مستضدات مرافقة للورم تكوّدها جينات الفيروس، وعند حقن جين الفيروس بالخلايا السوية تصبح اللمفاويات التائية قادرة على قتل كافة الخلايا التي تنتج البروتين المستضدي.

وحالياً يجري اختبار هجين مناعي من مستضد فائق Supperantigen وأضداد الأضداد، والمستضد الفائق هو عبارة عن قطعة بروتينية تستطيع تنشيط نسبة مهمة من اللمفاويات التائية فالهجين عبارة عن مستضد فائق وضد الضد. يقوم ضد الضد هذا بالارتباط على سطح الورم وتجذب قطعة المستضد الفائق التائيات وتعتقد التائيات أنها تهاجم المستضد وبالحقيقة تهاجم الورم (الشكل 81).



الشكل رقم (81) : استخدام المستضد الفائق في معالجة السرطان .

الفصل الثاني

الطرق المخبرية المناعية للكشف عن الأخماج والأمراض

أولاً - تفاعلات "الضد -المستضد" في المخبر

تعتمد غالبية الطرق المناعية المستخدمة في التشخيص المخبري على مبدأ التفاعل النوعي بين الضد والمستضد، ولابد هنا قبل البدء بدراسة هذه الطرق وأنواعها ومبدئها من تحديد بعض المفاهيم العامة ذات العلاقة المباشرة بالطرق المناعية.

تفاعل الضد مع المستضد هو عملية اتحاد نقطة معينة من المستضد يطلق عليها اسم المحددة المستضدية أو الإيبتوب Epitope (أو يمكن أن تكون على النواشب Haptens) مع شكل متمم لها فراغياً في المنطقة المتغيرة Variable region من الضد النوعي لها. فتفاعلات المستضدات والأضداد نوعية جداً فلا يتفاعل المستضد إلا مع الأضداد التي حرضها هو أو مستضد قريب منه جداً.

ونتيجة لهذه النوعية العالية يمكن استخدام تفاعلات المستضد مع الضد للتعرف على أحدهما باستخدام الآخر، وهذا هو أساس التفاعلات المصلية.
يمكن أن تحدث تفاعلات متصالبة بين المستضدات المتقاربة مما يحد من نوعية الاختبار.

آ - تعاريف

1 - عيار المصل Serum titration

يتم التعبير عن نتائج العديد من الاختبارات المناعية بالعيار Titer الذي يعرّف على أنه أعلى تمديد للمصل يعطي تفاعلاً إيجابياً باختبار مصلي معيّن.

2 - الأضداد متعددة النسائل Polyclonal Antibodies

وهي مجموعة مختلفة من الأضداد تمثل الاستجابة المناعية الخلطية الناتجة عن تعرض الجسم لمستضد معين يحتوي أكثر من محدد مستضدي Epitopes. يَنْشَأُ الاختلاف في نوعية الأضداد من سببين :

- السبب الأول ينشأ من حقيقة أن المستضدات تحوي عادة العديد من المحددات المستضدية، وكل محدد مستضدي يتم التعرّف عليه من قبل عدة سلالات للخلايا البائية B cells، وبالتالي تنشأ مجموعة من الأضداد الموجهة لمحددات مستضدية متعددة للمستضد الواحد.
- أما السبب الثاني للاختلاف فينشأ من كون أن محدداً مستضدياً واحداً يمكن التعرّف عليه من قبل عدة سلالات للخلايا البائية، باختلافات بسيطة.

تنتج الأضداد متعددة النسيلة من خلايا مختلفة وهي متباينة كيميائياً ومناعياً وتتفاعل مع المحددات المستضدية Epitopes المختلفة على المستضد، ويتم الحصول عليها بحقن المستضد تحت الأدمة أو تحت الجلد (بشكل خاص حقن غشاء البريتوان أو عضلة لبد القدم) بشكل متكرر في حيوان التجربة (الفأر، أو الأرنب، أو الماعز، أو الحصان...)، وبعد ذلك يفصد دم الحيوان للحصول على المصل المحتوي على الأضداد. تعتمد كمية المستضد المحقون على حجم الحيوان، فمثلاً تتراوح كمية المستضد عند الحيوانات الصغيرة بين 0.1 و0.5 مل.

3 - الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal Antibodies

تنتج الأضداد وحيدة النسيلة من سلالة واحدة فقط من الخلايا البلازمية، وهي متشابهة كيميائياً ومناعياً، وتتفاعل مع محددة مستضدية Epitope نوعية واحدة فقط لمستضد محدد، ويستخدم الفأر بشكل عام في إنتاجها. فهذه الأضداد نوعية جداً ويتم الحصول عليها من نسيلة واحدة من الخلايا البائية المهجنة التي حفزت ضد مستضد واحد.

ويتم إنتاج الأضداد وحيدة النسيلة عن طريق حقن الفأر بمستضد محدد عدة مرات من أجل تحفيز الخلايا البائية للتحول إلى خلايا بلازمية منتجة للأضداد، تؤخذ هذه الخلايا من طحال الفأر وتمزج مع خلايا سرطانية من فأر آخر بوجود بولي ايتلين غليكول (PEG) الذي يساعد على دمج الخليتين البلاسمية والسرطانية، وبعد التخلص من الخلايا البلازمية والسرطانية غير المندمجة مع بعضها وذلك بوجود وسط من مزيج الهيبوكزانتين HypoxanthineH والأمينوبترين AminopterineA والتيميدين Thymidine T (HAT)، تبقى الخلايا الهجينة (الهبريد) Hybridcells. وتستطيع كل خلية من الخلايا الهجينة Hybridcells أن تنقسم لتعطي نسيلة قادرة على تكوين كمية كبيرة من الأضداد النوعية وحيدة النسيلة والتي تتحد مع مستضد واحد كما هو موضح في الشكل رقم (23) في الصفحة رقم (92).

* ***استعمالات الأضداد وحيدة النسيلة :***

تستخدم الأضداد وحيدة النسيلة في :

- **تنقية البروتينات.**
- **تحديد وعزل مجموعة معينة من الخلايا.**
- **تحديد توضع الأورام.**
- **قتل الخلايا الورمية.**
- تستعمل **ككواشف في التشخيص المخبري.**

* ***وكما للأضداد وحيدة النسيلة محاسن لها أيضاً مساوئ فمن محاسنها :***

- **يمكن إنتاجها بكمية غير محدودة** بدون أي تغيير في صفاتها.
- **باستخدامها يمكن التخلص من المواد ذات الأصل الحيواني والإنساني.**
- **يمكن انتاجها من خلال التمنيع** باستخدام مستضد غير نقي.

* ***أما من مساوئ الأضداد وحيدة النسيلة نعدد :***

- **لاتملك قدرة كافية على إحداث تفاعلات الترسيب أو التراص.**

- **من الصعب دراسة المستضدات المعقدة ذوات المحددات المستضدية المتعددة باستعمال نوع من الأضداد وحيدة النسيلة.**
- **من الممكن تواجد محدد مستضدي واحد في العديد من المستضدات** وبالتالي حدوث ظاهرة التفاعل المتصالب.

4 - الألفة Affinity

وهو مصطلح يصف قوة الارتباط بين عنصرين متفاعلين، ويمكن استعماله في حالة ارتباط أحد ذراعي الضد مع محدد مستضدي وحيد، أو مع النواشب.

5 - الشراهة Avidity

وهو مصطلح يصف قوة الارتباط بين مستضد عديد المحددات المستضدية وأضداد عديدة التكافؤ.

6 - الحساسية

تعني حساسية أي اختبار مقدرة هذا الاختبار على كشف أقل كمية ممكنة من المادة المراد الكشف عنها. فمثلاً إذا قمنا بإجراء اختبارين للكشف عن نفس المستضد وكان الاختبار الأول لا يستطيع أن يكشف عن أقل من 1 ملغ من هذا المستضد، في حين أن الاختبار الثاني يستطيع أن يكشف عن 1 ميكروغرام من نفس المستضد، فنقول إن حساسية الاختبار الثاني أكبر ألف مرة من الاختبار الأول. تختلف حساسية الاختبارات المناعية بشكل كبير جداً، ولكن بشكل عام اختبارات التفاعل الأولي أكثر حساسية من اختبارات التفاعل الثانوي.

لقياس الألفا فيتوبروتين alpha Fetoprotein مثلاً بوساطة اختبار الترسيب في هلامة الآغار فإن الحساسية هي 3000 نانوغرام/مل أي لا يكشف عنه إذا كان التركيز في المصل أقل من ذلك، في حين يكون قياس الألفا فيتوبروتين باستخدام اختبار المقايسة المناعية الشعاعية فيمكن الكشف حتى واحد 1نانوغرام/ مل أي أن الحساسية أكبر بـ 3000 مرة.

ويجب الانتباه إلى أن زيادة الحساسية تعطي إيجابيات كاذبة كثيرة في حين نقص الحساسية يعطي سلبيات كاذبة.

7 – النوعية

هي مقدرة اختبار ما بأن يكشف عن مادة معينة، ولا يتدخل في هذا الكشف مادة أخرى. وعند النظر إلى الاختبارات المناعية فإن النوعية تختلف من اختبار لآخر. فبعض الاختبارات نوعية جداً بحيث لا يحدث أي تداخل من مواد أخرى مشابهة يمكن أن تؤثر في النتيجة. في حين توجد اختبارات مناعية تحدث فيها درجة من التداخل أو ما يطلق عليه بالتفاعلات التصالبية Cross reaction فمثلاً اختبار التراص للبروسيلة المجهضة يحدث بينه وبين البروسيلة المالطية نوع من التصالب. ونقول عن هذا التفاعل في هذه الحالة أنه غير نوعي للبروسيلة المجهضة. لقد حسنت النوعية للمقايسات والاختبارات المناعية منذ إدخال تقنية استعمال الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal Antibodies.

ب – تفاعلات الضد–مستضد التشخيصية

تعتمد الأنماط العديدة من تفاعلات الضد–المستضد على الصفات الفيزيائية أو البيولوجية المختلفة الأكثر ملاءمة للتفاعلات التشخيصية.

وقد قسمت هذه التفاعلات حسب نوع الاختبار المستخدم إلى ثلاثة أنواع :

- **التفاعل الأولي.**
- **التفاعل الثانوي.**
- **التفاعل الثالثي.**

1 – التفاعل الأولي

تعتمد هذه المجموعة من الاختبارات على قياس الاتحاد بين الضد والمستضد، ومبدأ جميع هذه التجارب في التفاعل الأولي هو تعرف الضد على المستضد والاتحاد به.

ويمكن قياس كمية هذه الأضداد التي اتحدت بالمستضدات بوسائل مثل :

- **المقايسة المناعية الشعاعية** Radioimmunoassay (RIA).
- **المقايسة المناعية الومضانية (التألق المناعي)** Fluorescence immunoassay (FIA).
- **المقايسة المناعية الإنزيمية** Enzymee immunoassay (EIA).

إن اختبارات التفاعل الأولي أكثر حساسية من النوعين الثاثوي والثالثي، ولا تتأثر كثيراً بالظروف المحيطة بالاختبار.

2 - التفاعل الثانوي

أحياناً يظهر الاتحاد بين الضد والمستضد بشكل مباشر أو يحتاج إلى وسيلة لإظهاره بشكل غير مباشر.

وقد وصفت عدة طرائق لإظهار هذا الاتحاد سميت بطرائق التفاعل الثانوي، ومنها :

- **طرائق الترسيب Precipitation** : إما في وسط سائل أو في أوساط هلامية نصف صلبة.
- **طرائق التراص Agglutination** : وفيها يُغّلِفُ المستضد أو الضد الكريات الحمراء للخروف أو جسيمات حاملة كاللاتكس وعندما تجد الأضداد النوعية أو المستضدات النوعية لها، تجعل الكريات الحمراء أو الجسيمات الخاملة ترتص مع بعضها بشكل ظاهر للعيان أو مجهرياً.
- **تثبيت المتممة Complment Fixation** : إن اتحاد الضد مع المستضد يتطلب وجود المتممة واستهلاكها أثناء هذا الاتحاد. ويمكن بطريقة الكشف عن وجود المتممة معرفة حدوث أو عدم حدوث الاتحاد بين الضد والمستضد. يدل وجود المتممة على عدم حدوث الاتحاد لغياب الضد أوالمستضد. أما غياب المتممة فيدل على حدوث الاتحاد وبالتالي وجود الضد والمستضد أيهما يجرى الكشف عنه.

3 - التفاعل الثالثي

يصحب الاتحاد بين الضد والمستضد أحياناً بعض التفاعلات الحيوية التي استغلت، وصمم لها بعض الاختبارات الخاصة، أطلق عليها اسم التفاعل الثالثي. وتشمل :

- اختبارات البلعمة – الطهاية Phagocytosis-Opsonization.
- اختبارات الجذب الكيميائي Chemtaxis.
- اختبارات الإدمصاص المناعي Immune adherence.
- اختبارات زوال الحبيبات الخلوية Cellular degranulation.

جميع هذه الاختبارات خاصة جداً، ولا تجرى روتينياً ولكن لها مجالات في البحث العلمي والمراكز المختصة.

ثانياً – دراسة بعض الطرائق المناعية المخبرية

بعد التمهيد السابق سنتحدث فيما يلي بشيء من التفصيل عن أنواع الاختبارات التي تستعمل في الممارسة للكشف عن تفاعلات الضد–المستضد.

آ – تفاعلات التراص Agglutination test

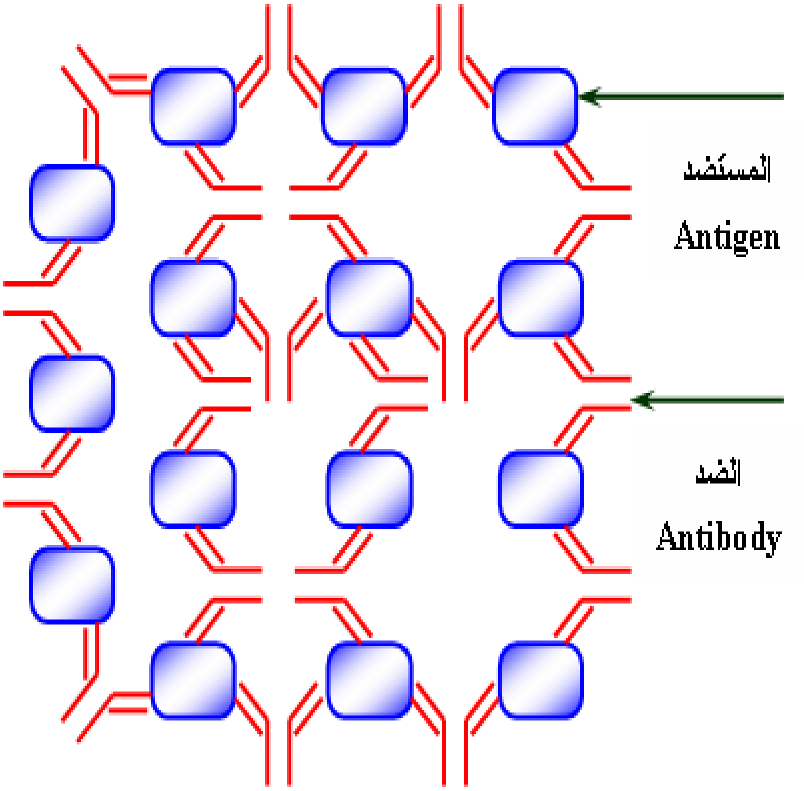
تعتبر اختبارات التراص من أهم الاختبارات المصلية، وأكثرها انتشاراً وأسهلها إجراءً ومبدأ هذه الاختبارات كلها هو إمكانية تكدس أو تجمع أو تراص جزيئات كبيرة في سياق تفاعل الأضداد مع المستضدات.

فالتراص هو عملية ارتباط يتم بين الضد والمستضد مما يؤدي لتشكل معقد مناعي يمكن رؤيته مباشرة.

وتحدث هذه العملية لكون أي ضد له قدرة ربط ثنائية على الأقل وأيضاً لكون المستضدات تملك عدة محددات مستضدية على سطحها.

وبما أن الضد ثنائي أو متعدد القيمة (مكان ارتباط الضد بالمستضد) فإنها تربط بشكل متصالب الحبيبات ذات الاستضدادية المتعددة مشكلة شبكة يمكن أن يشاهد تكتلها أو تراصها.

يمكن أن يجرى هذا التفاعل في انبوب صغير أو ضمن صفيحة ذات ثقوب صغيرة Microtiterplate أو على شكل قطرة على صفيحة زجاجية عادية أو سوداء (الشكل رقم 82).



الشكل رقم (82) : تشكل الشبكة في تفاعلات التراص

المستضد في تفاعلات التراص حبيبياً Particulate غير ذوّاب كالجراثيم والكريات الحمراء، على عكس المستضد في عمليات الترسيب حيث يكون ذوابا ويدعى الاختبار في هذه الحالة بالتراص المباشر.

ولكن عندما يكون المستضد ذواباً يمكننا ربطه بحبيبات حاملة (كجزيئات اللاتكس) أو بالكريات الحمراء ومن ثم يصبح بالإمكان ملاحظة حدوث التراص ويدعى عندئذٍ بالتراص غير المباشر.

يوجد ثلاثة أنواع من اختبارات التراص وهي :

1 - التراص المباشر Direct Agglutination test

وفيه يكون المستضد غير ذواب وله نوعان :

*** التراص الدموي Hemogglutiation tests :**

وهي الطريقة المعتمدة لتحديد الزمر الدموية وذلك بإضافة أضداد نوعية مما يؤدي لحدوث التراص في حال إيجابية وجود المستضدات. وحتى يحدث التراص لابد لجزيئات الأضداد أن تحتوي على مستقبلين أو أكثر للاتحاد بالمستضد، ولذلك فقدرة IgM على إحداث التراص أكبر بكثير من مقدرة IgG أو IgA.

كما ذكرنا قبل قليل كي يحدث التراص لا بد أن تكون الأضداد مناسبة ولكن ليس هذا هو الحال دائماً، وخاصة عند تعيين بعض الأضداد غير الكاملة الموجودة في مصل المريض والتي لا تحدث تراصاً للكريات الحمراء بهذه الطريقة المباشرة.

ولقد وجدت وسيلتان للكشف عن هذه الأضداد غير الكاملة :

- **استعمال وسط أكثر لزوجة من استعمال محلول ملحي**: ويتم ذلك باستعمال مصل الألبومين البقري (5-30%) أو الدكستران. . . هذا الوسط اللزج يُسهل حدوث التراص ومشاهدته.
- **معالجة الكريات الحمراء ببعض الإنزيمات** قبل وضع المصل عليها يجعلها أكثر قابلية للتراص بوجود الأضداد غير الكاملة، ومن هذه الإنزيمات البابين Papin والتربسين Trypsin والبروميلين Bromelin. وقد أصبحت هذه الطرائق تستخدم للكشف عن الأضداد غير الكاملة في بنوك الدم بشكل روتيني.

يستعمل هذا الاختبار أيضاً للكشف عن العديد من الفيروسات، التي تُكتل الكريات الحمراء من نوع حيواني فيتكون تراص دموي فاعل.

ويمكن تثبيط ذلك التراص بوساطة أضداد نوعية موجهة ضد الفيروس.

يسمى هذا الاختبار باختبار تثبيط التراص الدموي ويمكن استخدامه لقياس وجود وتركيز الأضداد، ففي تثبيط التراص الدموي يتم وضع مصل المريض مع معلق من الفيروسات ثم تضاف إليه الكريات الحمراء فإذا حدث التراص دل ذلك على عدم وجود

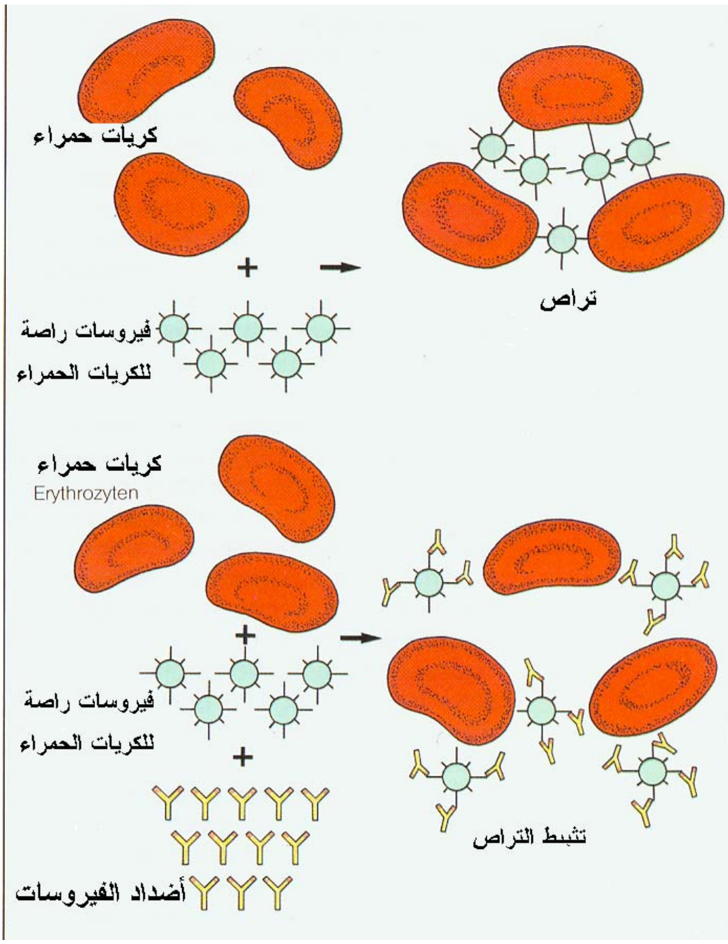
أضداد للفيروس في المصل. أما إذا لم يحدث تراص فيعني ذلك وجود الأضداد التي عادلت مفعول الفيروسات ومنعت الفيروسات من تراص الكريات الحمراء (الشكل رقم 83).

* ***التراص البكتيري :***

تستخدم في هذه الاختبارات الجراثيم كحامل للمستضد المتوضع على سطحها.

ترتبط الأضداد بالمستضدات على سطح الجراثيم مؤدية لحدوث تجمعات من الجراثيم يمكن رؤيتها بالعين المجردة.

مثال: اختبار فيدال ورايت للكشف عن أضداد الحمى المالطية (جراثيم البروسيلا) أو أضداد الحمى التيفية (جراثيم السالمونيلا).



الشكل رقم (83) تثبيط التراص الدموي

2 – التراص غير المباشر Indirect Agglutination test

تختلف هذه الطريقة عن سابقتها باستعمال حامل أو وسيط يحمل عليه الأضداد أو المستضدات:

- **كالكريات الحمراء** مثل اختبار التراص الدموي غير المباشر HIA للكشف عن التوكسوبلاسما واختبار التراص الدموي غير المباشر للكشف عن الكيسة المائية.
- أو **جزيئات اللاتكس** الحاملة مثل اختبار الكشف عن بروتين الـCRP في المصل وذلك بربط أضداد الـ CRP بحبيبات اللاتكس كخطوة أولى، ثم مزج هذه الحبيبات مع مصل المريض، وفي حال وجود البروتين في المصل يحدث التراص.

3 – اختبارات أضداد الغلوبولين Antiglobulin test (AGT)

يدعى اختبار كومبس Coombs الذي وصفها أول مرة، ومبدأ هذه الاختبارات أن المصل المضاد لغلوبولينات الإنسان إذا أضيف إلى معلق من الكريات الحمراء الإنسانية مغلفة بطبقة من الأضداد يؤدي إلى تراصها.

حيث ترتبط الأضداد بسطوح الكريات الحمراء في العديد من فاقات الدم الانحلالية مثل الداء الانحلالي الوليدي (عدم توافق Rh) وفاقات الدم الانحلالية المسَبَبَة بالأدوية.

ب – تفاعلات الترسيب

تعتبر هذه الطرائق من أوائل الطرائق المكتشفة للدلالة على حدوث الارتباط بين الضد والمستضد، يكون المستضد في هذه التفاعلات ذواباً في وسط التفاعل وذلك خلافاً لتفاعلات التراص.

يعتمد هذا الاختبار على الترسيب إما في الأوساط غير الهلامية مثل أسيتات السيللوز أو في الأوساط الهلامية نصف الصلبة كالآغار.

ويتم التفاعل الترسيبي على مرحلتين هما :

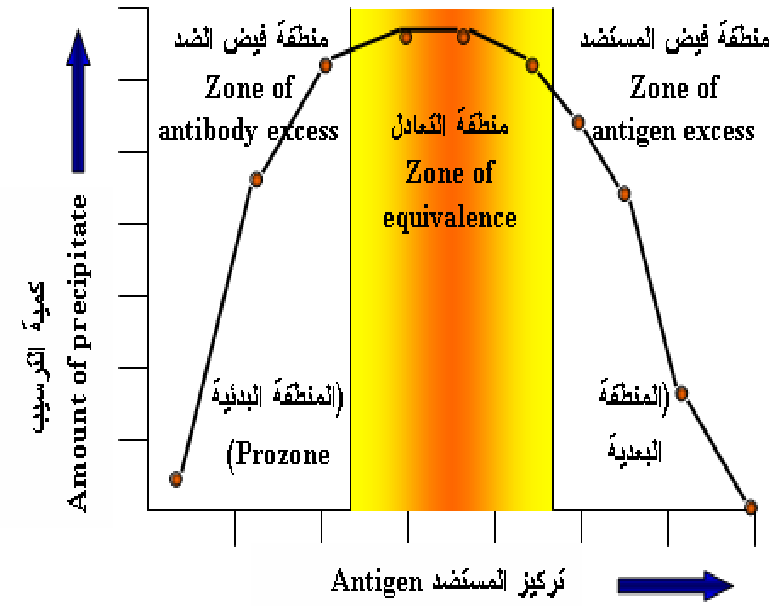
- **المرحلة الأولى وهي سريعة** ويتم فيها ارتباط الأضداد بالمستضدات.
- **المرحلة الثانية وهي مرحلة تشكل الشبكة** حيث يرتبط الضد بشكل متصالب مع جزيئات المستضد بنسب مختلفة ويجمعها أي يرسبها.

عادة ما تظهر منطقة الترسيب في مكان التناسب الكمي بين المستضد والضد أي في منطقة التكافؤ Zone of equivalence أي منطقة النسب المثلى من المستضد والضد وتتشكل كمية عظمى من الرسابة ولا تحوي المادة الطافية أي زيادة من الضد أو من المستضد.

أما في منطقة زيادة الضد (منطقة فيض الضد) Zone of antibody excess فتتواجد زيادة من الضد مما يساعد على تشكيل شبكة بشكل فعال ويكون الترسيب أقل من الحد الأعظمي وتسمى بالمنطقة البدئية (البروزون) Prozone أي المنطقة ما قبل منطقة التكافؤ، ويعزى فشل تشكل الرسابة بسبب وجود كمية كبيرة من الأضداد ويشاهد اختبار سلبي كاذب، وتظهر الإيجابية بتمديد المصل.

أما في منطقة فيض المستضد Zone of antigen excess يشترك كل الضد الموجود إلا أن الترسيب ناقص لأن العديد من معقدات الضد-المستضد صغيرة جداً على الترسب أي تكون منحلة وتسمى المنطقة بالمنطقة البعدية أي بعد منطقة التكافؤ أو البوست زون Postzone (الشكل رقم 84).

بالاضافة إلى نسبة الضد – المستضد، هناك عوامل أخرى تؤثر في مقدار الترسيب، مثل درجة حموضة وسط التفاعل ودرجة الحرارة ونوع الأضداد (IgG, IgM,. . .).



الشكل رقم (84) مخطط تفاعل الترسيب المناعي

1 – الترسيب في المحلول أو في الأوساط السائلة

يمكن إجراء هذا التفاعلات كمياً أي يمكن قياس تركيز المستضد أو الضد، وهي تستخدم بشكل رئيس في البحث.

ويمكن تقسيم هذه الاختبارات إلى :

* ***المقايسة المناعية بمقياس الكدر Nephlometric immunoassay :***

يعتمد على مبدأ انكسار الشعاع الضوئي أو الليزري عند اصطدامه بسطح المعقدات المناعية الموجودة في المحلول.

فإذا وضعت خلية ضوئية في زاوية °90 على مسار الضوء الساقط استطاعت أن تلتقط الضوء المنعكس، وإن مقدار انكسار الضوء يعتمد بشكل أساسي على تركيز هذا المعقد إضافة لعوامل كثيرة منها طول مسار الضوء وحجم الجزيئات والوسط الموجودة به الجزيئات وتركيز هذه الجزيئات فإذا ثبتت جميع العوامل ماعدا التركيز، أصبحت شدة

الضوء المنكسر متناسبة طرداً مع التركيز. يتعلق تركيز المعقد المناعي بتركيز كل من الضد والمستضد المتكون أصلاً منهما، فباستخدام أحد عنصري التفاعل المناعي بتركيز معلوم يمكننا قياس تركيز العنصر الآخر.

وقد طورت عدة شركات تجارية أجهزة تستخدم هذا المبدأ وأنتجت مجموعات مخبرية تجارية لتطبيقه.

* ***المقايسة المناعية بمقياس العكارة :***

تعتمد نفس مبدأ المقايسة المناعية بمقياس الكدر ولكن بدلاً من قياس انكسار الضوء يتم قياس كمية الضوء القادر على المرور من خلال الوسط المحتوي على المعقد المناعي الذي له علاقة مباشرة بتركيز هذا المعقد.

2 – الترسيب في الآغار أو اختبار الانتشار المناعي

Immunodiffusion test (IDT)

وهو إحدى الطرائق المصلية المستخدمة في علم الأمصال والمناعة من الناحية التشخيصية. ويعتمد على تكوين راسب في وسط شبه صلب أي هلامي حيث ينتشر الضد والمستضد باتجاه بعضهما من خلال هذا الوسط، ويتم التقاؤهما ويشكلان راسباً.

يتم هذا الاختبار بطريقتين : انتشار مفرد أو مضاعف.

* ***الانتشار المناعي المفرد Single immundiffusion :***

وهو من أبسط الاختبارات المناعية، ولا يحتاج إلى أجهزة أو خبرة للشخص الذي يقوم به ولكن حساسيته قليلة فلا يستطيع أن يكشف إلا عن المواد التي توجد بتراكيز عالية نسبياً (بالمليغرامات) وكذلك دقته متدنية.

والانتشار المناعي المفرد طريقة شبه كمية.

ومبدأ هذه الطريقة التي تكشف عن الأضداد أو المستضدات في المصل هي وضع هلامة (آغار) على شريحة أو طبق زجاجي أو بلاستيكي، وفي حال الكشف عن

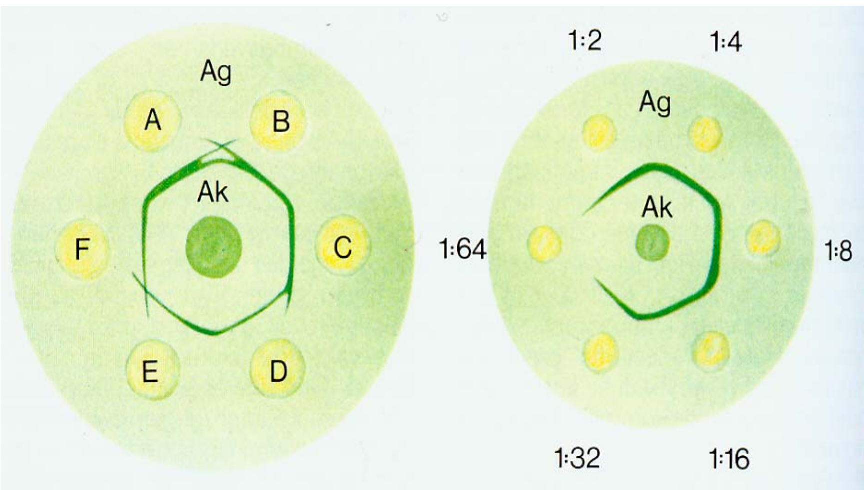
المستضد في المصل (مثل ألفا فيتوبروتين)، في هذه الحالة يخلط الضد Antibody مع الآغار أي تكون الهلامة مشربة بأضداد هذا البروتين.

يصنع في هذه الهلامة حفر دائرية منتظمة تتسع لحوالي 5–10 ميكروليتر مصل ويوضع في الحفر العلوية 5 ميكروليتر من مصول عيارية تحتوي على كميات متدرجة من الألفا فيتوبروتين، وفي الحفر الباقية يوضع 5 ميكروليتر من مصول المرضى. ويترك هذا الطبق أو الشريحة لمدة 24–48 ساعة.

وبعد فترة الحضن نجد على القرص عدة دوائر من الترسيب بسبب تكون المعقد المناعي بين الألفا فيتوبروتين الموجود في المصل وبين أضداده المشربة أصلاً في الهلامة.

يتدرج قطر هذه الدوائر حسب تركيز الألفا فيتوبروتين في المصول.

وبمساعدة المصول العيارية المستعملة يرسم خط بياني بين قطر دائرة الترسيب وبين تركيز المستضد، ومن هذا الخط يمكن تقدير كمية الألفا فيتوبروتين في مصول المرضى (الشكل رقم 85).



الشكل رقم (85) : الانتشار المناعي المفرد حيث AK الضد وAg المستضد

- **بعض الملاحظات على اختبار الانتشار المناعي المفرد :**

- في المثال السابق كان الكشف عن المستضد، فشربت الهلامة بالضد النوعي له، أما في حال الكشف عن الأضداد، فتشرب الهلامة بالمستضد.
- كلما كانت الأضداد المستعملة في هلامة الآغار نوعية (وحيدة النسيلة) كان الاختبار جيداً، وحلقة الترسيب تكون متجانسة وواضحة. في حين إذا كانت نوعية الأضداد غير جيدة فقد نجد حلقتين حول حفرة المستضد.
- قد يؤدي ترك مصل المريض لفترة طويلة إلى تخرب البروتين المراد قياسه والكشف عنه، وبالتالي قد تظهر أيضاً عدة حلقات حول حفرة العينة.

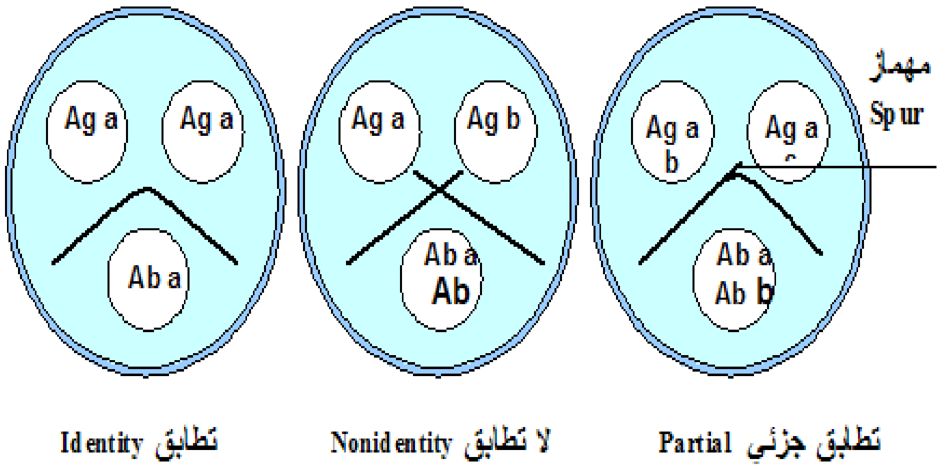
* ***الانتشار المناعي المضاعف Double immunodiffusion :***

تعرف هذه التقنية بطريقة أوشترلوني Ouchterlony وفيه يوضع المستضد Antigen والضد Antibody في حفر مختلفة في الآغار، ويسمح لهما بالانتشار بإتجاه بعضهما البعض ففي حال التوافق النوعي بين الضد والمستضد يتشكل خط ترسيبي في منطقة التكافؤ وتشكيل مدرجات للتراكيز، حيث تتشكل خطوط الترسب اعتماداً على تركيز المستضد.

وفي حال كون أحد عنصري التفاعل المناعي (الضد أوالمستضد) معلوماً فهذه الطريقة تمكننا من التأكد من نوعية العنصر الآخر ولكن لا تمكننا من تحديد تركيزه أي هي طريقة كيفية وليست كمية.

يمكن استخدام الانتشار المضاعف في تحديد العلاقة بين المستضدات، فإذا ما تم إعداد حفرتين لمستضدين وحفرة واحدة لخليط من أضداد لهذه المستضدات. فإن الخطوط ستكون بين كل حفرة مستضد وحفرة الضد، فإذا كانت المستضدات متشابهة تقابلت مع بعضها في خط ترسيبي واحد أي التقى هذان الخطان واندمجا بالكامل، أما إذا كانت مختلفة تماماً فإن الخطين المتكونين يتصالبان مع بعضهما دون اندماج.

أما إذا كان التشابه جزئياً بين المستضدين، فإنهما يتقابلان في نقطة واحدة وأحدهما يخرج عن نطاق هذه النقطة (الشكل رقم 86).



الشكل رقم (86) الانتشار المناعي المضاعف وتحديد مدى تطابق المستضدات

3 - اختبار الرحلان الكهربائي المناعي Immunoelectrophoresis

تستغل هذه الطريقة مبدأ الرحلان الكهربائي لفصل مجموعة من البروتينات المتشابهة، ومن ثم يتم استعمال مبدأ طريقة الانتشار المناعي المضاعف لفصل كل مجموعة على شكل خطوط ترسيب.

فهذه الطريقة معدلة عن طريقة الانتشار المناعي المضاعف كونها لا تستطيع تحديد المستضد عندما يكون ضمن مزيج معقد كالمصل الإنساني، لهذا السبب يتم تعريض المزيج للرحلان الكهربائي وبهذه الطريقة يتم فصل المستضدات ضمن المزيج وتوضعها بأماكن مختلفة على مسار خط الرحلان تبعاً لحجمها وشحنتها الكهربائية. بعد ذلك يتم وضع الأضداد كأضداد المصل الإنساني في مجرى موازٍ لمسار الرحلان وتترك مدة 24 ساعة من أجل حدوث الانتشار المناعي المضاعف. حيث تتقابل الأضداد مع المستضدات مكونة خطوط ترسيب مميزة لكل بروتين.

يمكن استخدام هذه الطريقة لتحديد وجود بروتين معين ضمن مزيج بروتيني وذلك بأن نضع ضداً نوعياً للبروتين المراد كشفه في المجرى الموازي للرحلان وملاحظة حدوث الترسيب في حال وجود هذا البروتين.

4 - التثبيت المناعي Immunofixation

وهي طريقة أدق وأكثر حساسية من الرحلان الكهربائي، ويتم فيها إجراء الرحلان الكهربائي للعينة (المصل البشري) في عدة مسارات على شريحة نتروسيللوز أسيتات. بعد انتهاء عملية الترحيل تطبق أضداد نوعية للمستضدات التي فصلت بالرحلان، مما يؤدي إلى ارتباط الضد بالمستضد الذي يظهر عياناً على شكل خط ترسيب للمعقد المناعي. تستعمل هذه الطريقة لتشخيص المرض النقوي العديد الذي يتم فيه انتاج كمية كبيرة من الأضداد وحيدة النسيلة. يظهر الترسب مع الأضداد وحيدة النسيلة ضمن منطقة ضيقة ومحدودة، على عكس الأضداد عديدة النسيلة التي يكون الترسب معها على شكل منتشر ضمن منطقة عريضة نسبياً.

5 - الانتشار المناعي الكهربائي أحادي الاتجاه (طريقة صاروخ لوريل)
Simple dimension electroimmunodiffusiob (Laurell technique)

تستخدم طريقة الانتشار المفرد بمساعدة الرحلان الكهربائي في هذه الطريقة.

ويتم العمل بشكل مختصر على لوح من البلاستيك أو الزجاج مغطى بطبقة هلامية من الآغار أو الآغاروز المشرب بالأضداد المراد قياس مستضداتها.

ويوجد في أحد أطراف الهلام بؤر لوضع المصول العيارية والعينات المجهولة.

وبعد وضع العينات والمصول العيارية، يوضع لوح الهلام في مجال كهربائي فيتم انتشار المصول في الهلام بسرعة (30 دقيقة أو أقل) ويتكون ما يشبه الصاروخ في كل عينة نتيجة ترسيب المستضد مع الضد، ثم يتم رسم خط بياني بين تركيز العياري وطول هذه الصواريخ، ومن هذا الرسم يمكن حساب العينات المجهولة.

جـ- الاختبارات بتواسط المتممة

1 - اختبار تثبيت المتممة Compliment Fixation Test (CFT)

من المعروف أن المتممة تستهلك أثناء التفاعل بين الضد والمستضد. ومن هذا المنطلق صممت اختبارات تثبيت المتممة التي تحتاج إلى مجموعتين :

- **مجموعة الاختبار** : المصل المراد الكشف عن الأضداد المعينة فيه، يوضع في محم عند 56 درجة مئوية لمدة نصف ساعة لتخريب كل ما يحوي من مجموعة المتممة. يضاف المستضد النوعي للضد المراد الكشف عنه مع إضافة كمية محددة من المتممة، فإذا كانت الأضداد موجودة اتحدت مع المستضدات، واستهلكت المتممة.

.

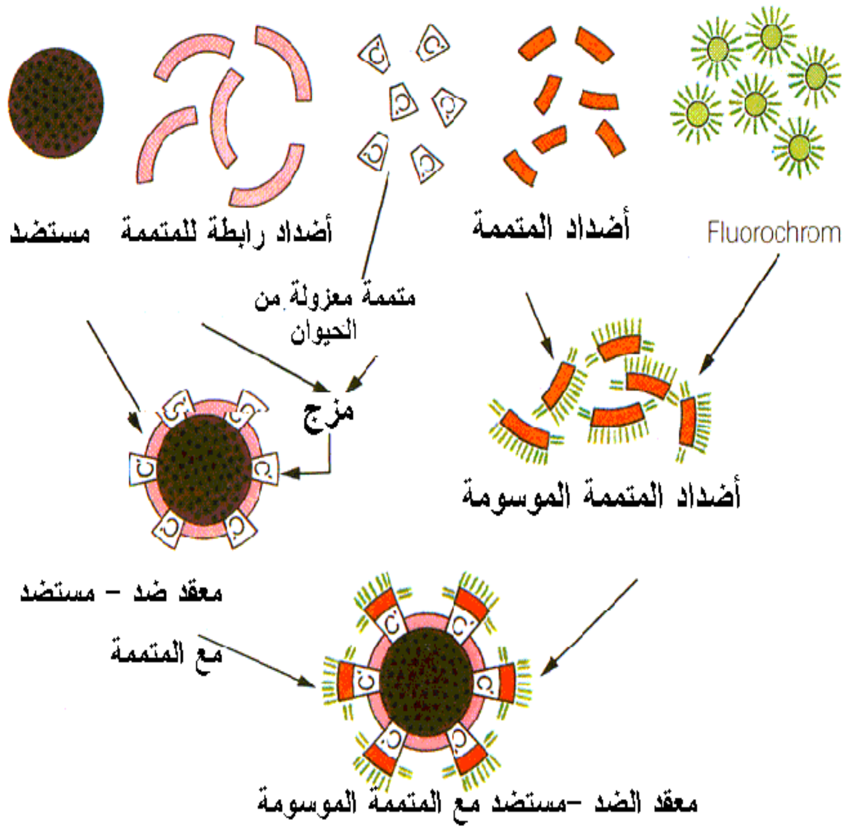
والعكس صحيح، بمعنى آخر غياب المتممة يعني وجود الأضداد وحدوث التفاعل، ووجود المتممة يعني غياب الأضداد وعدم حدوث التفاعل.

- **مجموعة الكشف عن المتممة** : الغرض من هذه المجموعة الكشف عن وجود أو غياب أفراد المتممة، وتتكون من كريات حمراء للخروف (SRBCs) بالإضافة لمصل مضـــــاد لهـــــذه الكريــــات. .

يحدث تفاعل ما بين الاثنين، وتنحل الكريات الحمراء، إذا وجدت عناصر المتممة في المجموعة (أ) أو مجموعة الاختبار. أما إذا لم توجد عناصر المتممة فلن يحدث التفاعل، ولن تنحل الكريات الحمراء.

إن أشهر الاختبارات في الممارسة العملية التي تستعمل هذه الطريقة هو اختبار وازرمان للكشف عن الإفرانجي (السفليس).

ولكن بشكل عام قلَّ جداً الاعتماد على هذا الاختبار لطول زمنه وصعوبة عمله والدقة المتناهية التي يحتاجها وكذلك الظروف المحددة جداً التي يجب اتباعها في عمله (الشكل رقم 87).



الشكل رقم (87) مبدأ اختبار تثبيت المتممة

د - المقايسات المناعية المستخدمة للواسمات

إن التحري عن تشكل المعقدات المناعية بشكل مباشر كما في الطرائق السابقة، لا يمكننا من تحديد التراكيز المنخفضة للمستضدات أو الأضداد، بينما ربط واسمات خاصة إلى هذه المعقدات يساهم في زيادة حساسية الكشف عنها.

وفي الوقت الحاضر طورت عدة طرائق تعتمد على هذا المبدأ والتي تختلف باختلاف المادة الواسمة المستخدمة، وهذه الطرق هي :

- المقايسة المناعية الشعاعية (RIA) Radioimmunoassay : وتستخدم النظائر المشعة مثل اليود المشع.

- المقايسة المناعية الإنزيمية Enzyme Immunoassay (EIA) : وتستخدم الإنزيمات مثل البيروكسيداز.
- المقايسة المناعية التألقية (IFA) Fluorescence Immunoassay : وذلك باستعمال المواد المتألقة، وغالباً ما تستعمل مادة الفلوريسين- إيزوثيوسانات Fluorescein- Isothiocyanate.
- المقايسة المناعية باللمعانيةLuminescence Immunoassay : في حال المادة الواسمة لها صفة اللمعان مثل أكريديوم استر Acridium Ester، أو واسمات لمعانية حيوية مثل اللوسيفراز Luciferase أو البيروفات كيناز Pyruvate Kinase.
- المقايسة المناعية بالجزيئات الغروانية : كاستخدام الذهب الغرواني مثلاً كعنصر واسم.

1 - المقايسة المناعية الشعاعية Radioimmunoassay (RIA)

تستخدم في هذه المقايسة النظائر المشعة مثل اليود المشع كواسم يمكن ربطه بالضد أو المستضد.

وتستخدم هذه الطريقة للكشف عن تراكيز ضئيلة جداً من الجزيئات، ويمكن تطبيقها لقياس الهرمونات أو الواسمات السرطانية، ولهذه الطريقة نوعان : تنافسية وغير تنافسية

*** الطريقة التنافسية Competitive RIA :***

تعتمد على تنافس كميات زائدة من المستضدات المختبرة (الموجودة في العينات) مع مستضدات موسومة تضاف عند إجراء الاختبار، على الارتباط بكمية محددة من الأضداد المثبتة على سطح صلب كجدار أنبوب الاختبار مثلاً. يتم اتحاد الضد المثبت على السطح الصلب مع المستضدات (العينة والموسومة) تتنافس المستضدات على الارتباط بالأضداد حسب قانون ثبات الكتلة، أي نسبة كل واحد من المستضدات في الخليط (مستضدات العينة والمستضدات الموسومة المضافة).

ثم تضاف في المرحلة الثانية مادة مرسبة للمعقدات المناعية المتشكلة وبوساطة التثفيل تفصل عن المستضدات الحرة التي لم تتمكن من الارتباط، وبعد ذلك تقاس كمية الإشعاع في الراسب.

يوجد في هذه الحالة تناسب عكسي بين تركيز المستضد المجهول والفعالية الشعاعية الناتجة عن المستضدات الموسومة. فمثلاً في الأنابيب العيارية نجد أن الأنبوب الذي لا يحوي مستضداً، ستتحد جميع الأضداد فيه مع المستضدات الموسومة وبالتالي سيعطي قراءة عالية، وتتناقص القراءة تدريجياً كلما ازدادت قيمة تركيز المستضد في العينة المفحوصة (كهرمون النمو مثلاً) في المصول العيارية نتيجة لتنافس هذه الكمية مع الهرمون الموسوم. وسنحصل في النهاية على خط بياني يمثل تركيز الهرمون وقراءة المادة المشعة.

*** * طريقة الساندوتش غير التنافسية Sandwich non–competitive RIA***

يتم في هذه الطريقة ارتباط المستضد المختبر على الضد المثبت على السطح الصلب.

وفي مرحلة ثانية يتم الغسل لإزالة كل العناصر غير المرتبطة بالضد وبعد ذلك يضاف الضد الثاني الموسوم بالمادة المشعة (ضد الضد) ليرتبط بالضد الأول المرتبط بالعنصر المختبر المثبت، وبعد إزالة المواد غير المرتبطة تقاس الفعالية الشعاعية التي تتناسب طرداً مع تركيز المستضد (الشكل رقم 88).

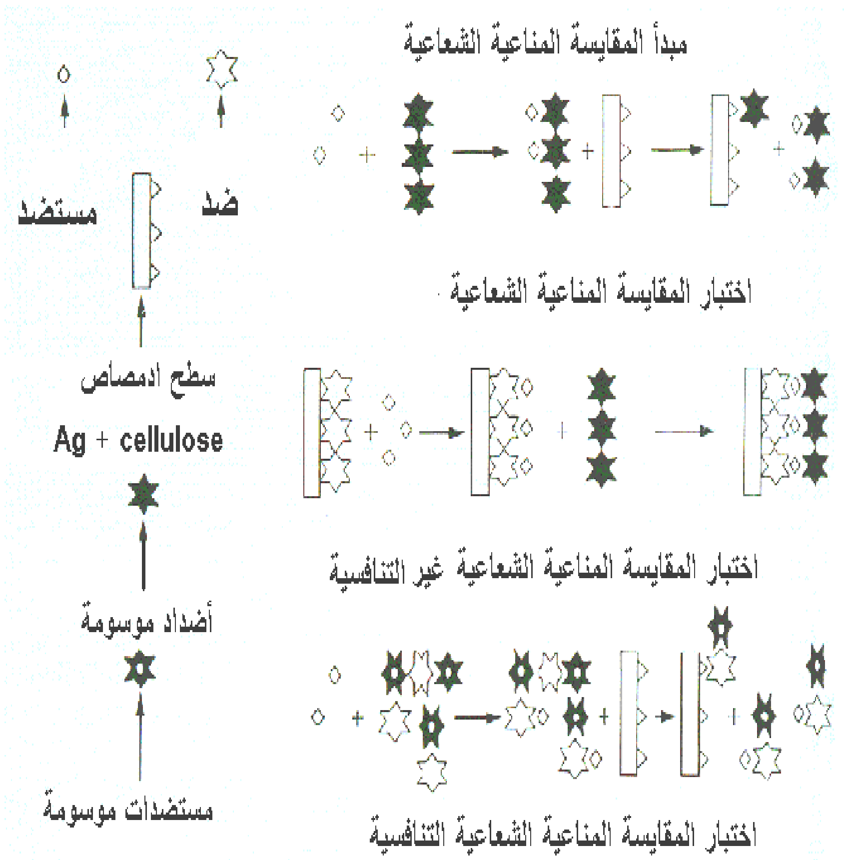
2 - المقايسة المناعية الإنزيمية Enzyme Immunoassay (EIA)

يوجد تنوع كبير في هذه الطريقة، وهي مشابهة للطريقة السابقة مع اختلاف في المادة الواسمة حيث تستخدم الإنزيمات هنا بدلاً من المواد المشعة.

تعتمد كل تقنيات الـ EIA على ربط الإنزيم إما بالمستضد أو بالضد، ويتم تحري الإنزيم بمعايرة الفعالية الإنزيمية بوساطة ركيزتها (الركيزة أو Substrate وهي نوعية لكل إنزيم

حيث يعمل عليها الإنزيم ليعطي لوناً تتناسب شدته مع تركيز الإنزيم وبشكل غير مباشر مع تركيز المستضد المختبر).

ومن أشهر هذه الطرائق مقايسة الامتصاص المناعي المرتبط بالإنزيم (الإليزا) بطريقة الساندوتش.



الشكل رقم (88) مبدأ وأنواع المقايسة المناعية الشعاعية

- ***مقايسة الامتصاص المناعي المرتبط بالإنزيم (الإليزا) بطريقة الساندوتش***

: Sandwich Enzyme-linked Immuno sorbent Assay (Sandwich ELISA)

لقياس الضد تثبت المستضدات (وبالعكس أي لقياس المستضد تثبت الأضداد) بطور صلب (صفيحة بلاستيكية صغيرة) تحضن مع تمديدات المصل المختبر ثم تغسل

للإبقاء على المعقدات فقط وبعدها تحضن ثانيةً مع أضداد الغلوبولين المناعي (Anti – Antibody) الموسوم بإنزيم الذي يتحد مع المعقد المناعي الملتصق على السطح الصلب ثم تجرى عملية غسل للإبقاء على المعقدات فقط. وتقاس الفعالية الإنزيمية بإضافة ركيزة للإنزيم وتقدير التفاعل اللوني في مطياف ضوئي وتكون كمية الضد المرتبط متناسبة طرداً مع الفعالية الإنزيمية.

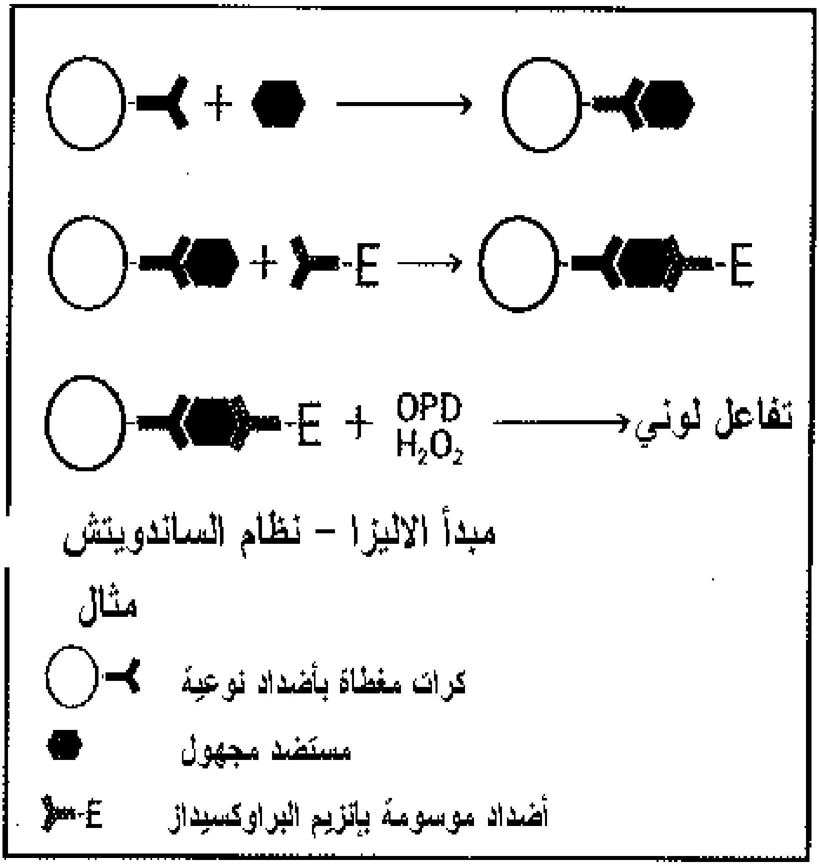
على سبيل المثال لقياس هرمون النمو Growth hormone باستخدام الإليزا، علينا أن نثبت أضداد الهرمون على السطح الداخلي لحفر صفيحة الفحص Microtetrplate، فإذا أضيف المصل المراد اختباره على وجود هرمون النمو، اتحد الهرمون مع أضداده، وبعد انتهاء التفاعل تغسل الصفيحة للإبقاء على المعقدات المناعية فقط، ثم تضاف بعد ذلك أضداد الهرمون الموسومة بإنزيم البيروكسيداز مثلاً، فتتحد مع معقدات الهرمون والأضداد المتشكلة في الخطوة الأولى والملتصقة على جدار حفرة التفاعل، يعاد الغسل للإبقاء على المعقدات الجديدة المتكونة من الهرمون وأضداده العادية وأضداده الموسومة، ومن ثم تضاف الركيزة التي سيعمل عليها الإنزيم لإعطاء مركب ملون. تتناسب الشدة اللونية مع كمية الإنزيم وبشكلٍ غير مباشر مع تركيز الهرمون الموجود في المصل المختبر.

لقد طورت هذه الطريقة كثيراً لتصبح في كافة مراحلها تقريباً آلية (الشكل رقم 89).

3 – المقايسة المناعية التألقية Fluorescencelmmunoassay (IFA)

وهي مجموعة من الاختبارات لكشف اتحاد الضد مع المستضد، وحتى يظهر المعقد، يوسم أحد عناصره الضد أو المستضد بمادة تألقية أي بصباغ تألقي مثل مادة الفلوريسين– ايزوثيوسانات Fluorescein- Isothiocyanate، لتصبح مرئية باستخدام الضوء فوق البنفسجي (UV) في مجهر التألق بلون متألق أخضر.

ويوجد طريقتان لتفاعل التألق المناعي :



الشكل رقم (89) : مبدأ إختبار الاليزا

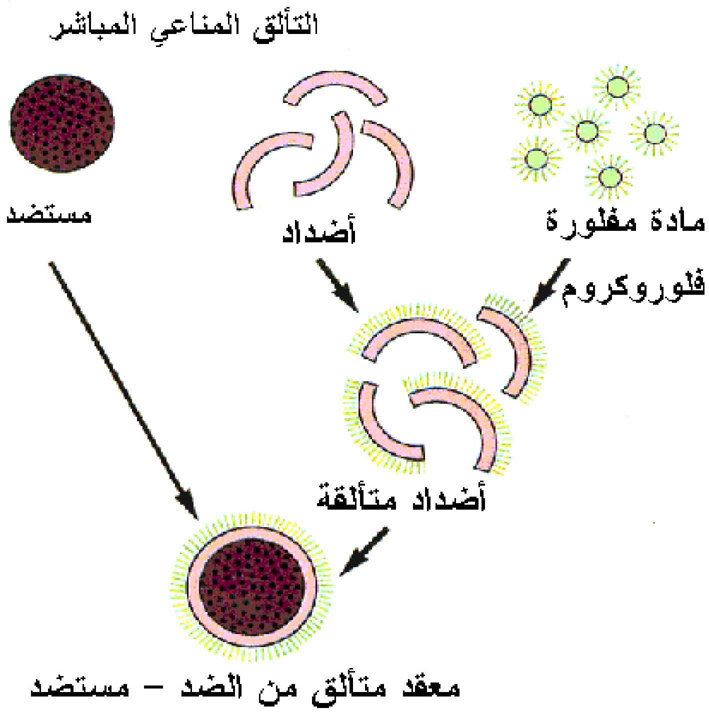
* ***التألق المناعي المباشر* Direct Immunofluorescent tests :**

يستخدم عادة أضداداً نوعية موسومة بمادة تألقية (الفلوريسين– إيزوثيوسانات) ترتبط بالمستضدات الموافقة في حال وجودها في النسج أو المحضر ويمكن رؤيتها بالمجهر المتألق.

ومن أهم تطبيقات التألق المناعي المباشر :

- الكشف عن ترسبات المتممة على النسيج الكلوي في حال التهاب الكلية المرافق للذئبة الحمامية الجهازية باستخدام أضداد نوعية موسومة ضد C3.
- أو الكشف عن اللولبيات الشاحبة Treponema pallidium.

❖ كما يمكن استعمالها في الكشف عن الكثير من الأحياء الدقيقة (الشكل رقم 90).



الشكل رقم (90) : مبدأ التألق المناعي المباشر

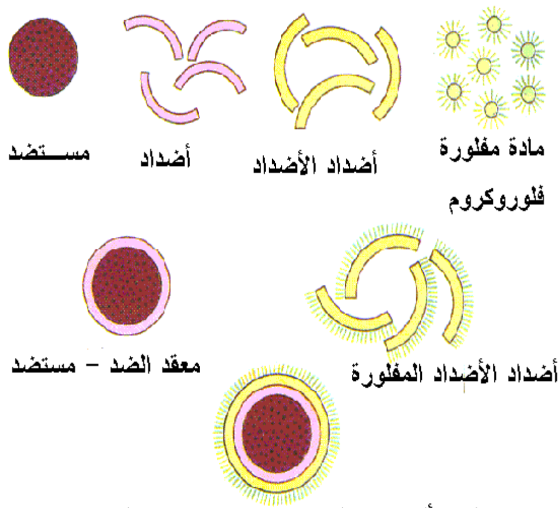
*** *التألق المناعي غير المباشر* Indirect Immunofluorescent tests :**

تستخدم هنا أضداد الأضداد البشرية الموسومة بالمادة المتألقة Anti- antibody.

فبعد حضن المستضد مع مصل المريض تتحد الأضداد في حال وجودها في مصل المريض مع المستضدات الموافقة، وبعد الغسل للتخلص من المواد الحرة الزائدة عن التفاعل، تضاف أضداد الأضداد البشرية الموسومة بالمادة المتألقة، فترتبط على الجزء FC للغلوبولينات المناعية المرتبطة بالمستضدات، وتبدو المستضدات متألقة تحت المجهر، أما في حال غياب الأضداد من مصل المريض تبدو المستضدات عندها عاتمة غير متألقة.

تستخدم هذه الطريقة في العديد من الاختبارات كالكشف عن التوكسوبلاسما والكشف عن الأضداد الذاتية ضد النواة في بعض أمراض المناعة الذاتية.

فمثلاً للكشف عن أضداد التوكسوبلاسما في مصل المريض، يمزج المصل مع المستضد المثبت على شريحة ويحضن للتفاعل، ثم يغسل لإزالة العناصر غير المرتبطة ويضاف أضداد الأضداد البشرية الموسومة بالمتألق فترتبط على الجزء FC من الأضداد الموجودة في مصل المريض، فتبدو التوكسوبلاسما خضراء متألقة في حالة الإيجابية تحت المجهر المفلور (الشكل رقم 91).



الشكل رقم (91) : مبدأ إختبار التألق المناعي غير المباشر .

4 - المقايسة المناعية باللمعانية Luminescence Immunoassay (LIA)

تستخدم في هذه الطريقة المواد الواسمة التي لها صفة اللمعان كالواسمات الكيميائية مثل اكريديوم استر Acridium Ester، واللومينول Luminol، أو الواسمات اللمعانية الحيوية مثل اللوسيفراز Luciferase أو البيروفات كيناز Pyruvate Kinase.

5 - المقايسة المناعية بالجزيئات الغروانية

تعتمد هذه الطريقة على تحديد معقد التفاعل المناعي بربط أحد عنصريه بأحد أنواع الجزيئات الغروانية مثل الفضة أو الذهب الغرواني.

وهذه الطريقة واسعة الانتشار وتسمى أحياناً الكروماتوغرافيا المناعية Immunchromotography.

ومن أهم تطبيقاتها اختبار الحمل وتحري العامل الأسترالي.

كما أن هذه الطريقة كيفية وليست كمية أي تحدد وجود أو عدم وجود المادة المختبرة ولا تستطيع تحديد كميتها.

أما آلية عمل هذه الطريقة فيتم باستخدام شريط تكون إحدى نهايتيه مكاناً لوضع العينة ويحتوي على أضداد أو مستضدات موسومة بالجزيئات الغراوانية Conjugate، وفيه يتم اتحاد العنصر المختبر الموجود في العينة مع مقابله الموسوم.
ومن ثم رحلان هذا المعقد باتجاه النهاية الثانية حتى وصوله إلى منطقة الكشف Detection Zone المحتوية على ضد نوعي قادر على تثبيت المعقد المناعي في هذه المنطقة وبالتالي ظهور خط ترسيب ملون يدل على وجود العنصر المختبر في العينة.

ثالثاً – التحري عن وظيفة الجهاز المناعي (اختبارات كفاءة الخلايا المناعية (Cellular Immune Competence Tests)

كما نعلم أن الخلايا المناعية الهامة هي الخلايا اللمفاوية البائية والتائية بالإضافة إلى البلاعم. وأن أي خلل في المناعة غالباً ما يكون نتيجة خلل كمي في هذه الخلايا أو نتيجة خلل وظيفي لها.

ولهذا السبب صممت كثير من الاختبارات التي توضح النقص الكمي لكل صنف من هذه الخلايا وكذلك اختبارات لتحديد الكفاءة الوظيفية لها.

آ – الخلايا اللمفاوية البائية B - lymphocytes

1 – تعداد الخلايا اللمفاوية البائية B Cells

تحتوي الخلايا البائية على غشائها جزيئات مستضدية مثل CD19أو CD20 كما نجد غلوبولينات مناعية أخرى.

يمكن تعداد هذه الخلايا باستعمال :

- أضداد وحيدة النسيلة موجهةً ضد CD19 أو CD20 وتكون موسومة بمادة تألقية مثل الفلوريسين.
- أضداد الغلوبولينات المناعية الإنسانية الموسومة والتي ستتحد مع الغلوبولينات المناعية الموجودة على سطح الخلايا اللمفاوية البائية.

ويكون تعداد الخلايا المتألقة يدوياً أو باستعمال مجهر مفلور.

كما يمكن استعمال أجهزة تمر فيها العينة المحتوية على الخلايا المتألقة فتعدها وتسمى هذه الأجهزة بأجهزة عد الخلايا بالإمرار Flow cytometers.

2 – اختبار وظيفة الخلايا اللمفاوية B

إن وظيفة هذه الخلايا هي الاستجابة المناعية لوجود مستضد وعمل أضداد نوعيه له.

ويمكن التحري عن هذه الوظيفة بشكل عام كالتالي :

- قياس كمية الغلوبولينات المناعية في المصل كمؤشر نسبي لوظيفة الخلايا البائية.
- قياس الأضداد النوعية المتشكلة بشكل طبيعي ضد الزمر الدموية ABO، حيث إن الشخص الطبيعي ذا الزمرة A مثلاً يحتوي مصله على anti-B والزمرة B يحتوي المصل على anti-A والزمرة AB لا يحتوي المصل على أي راصة، والزمرة O يحتوي المصل على anti-A و anti-B.

وتكون هذه الراصات الدموية الإسوية كاملة الوضوح والتكون عند العمر سنتين تقريباً وبالتالي ففي غياب هذه الراصات دلالة واضحة على خلل وظيفي للخلايا البائية.

- قياس الأضداد النوعية التي من المفروض أن تكون تشكلت نتيجة التعرض للقاح معين كقياس الاستجابة المناعية لحقن ذوفان الخناق Diphtheria toxoid وقياس الأضداد النوعية للذوفان قبل وبعد الحقن.

ب - الخلايا اللمفاوية التائية T- lymphocytes

1 - تعداد الخلايا اللمفاوية T

تحتوي الخلايا T على غشائها مستقبلات مثل CD2, CD3, CD4, CD8 يمكن تعداد هذه الخلايا عن طريق استعمال أضداد وحيدة النسيلة موجهةً ضد هذه المستقبلات وتكون موسومة بمادة تألقية مثل الفلوريسين حيث تخلط مع عينة الدم المراد تعداد الخلايا فيها وتحديد أنواعها، حيث يتحد الضد النوعي لكل واحد منها.

في حال إجراء تعداد يدوي يستعمل ضد نوعي واحد في كل مرة أما إذا كان العد باستعمال أجهزة يمكنها أن تفرق بين أنواع الخلايا التائية حسب نوع المستقبلة الموجودة فتستخدم جميع الأضداد وتسمى مثل هذه الأجهزة بأجهزة تفريق النشاط التألقي الخلوي Fluorescence-activated-cell sorter.

والجدول رقم (13) يوضح نسبة الخلايا المحتوية على كل نوع من المستقبلات CD في الدم :

جدول رقم (13) : نسبة الخلايا المحتوية على كل نوع من المستقبلات CD في الدم .

المستقبلة	نوع الخلية التي تحملها	نسبتها في الدم
CD2	جميع خلايا T والخلايا القاتلة الطبيعيةNK	%85
CD3	جميع خلايا T	%75
CD4	خلايا T المساعدة Th	%50
CD8	خلايا T السامة للخلايا Tc	%25

2 - اختبار وظيفة الخلايا اللمفاوية T

تقوم الخلايا التائية بوظائف كثيرة، كما توجد منها تحت أصناف ولذلك توجد أنواع مختلفة من الاختبارات لكل من هذه الوظائف ومنها :

* اختبار فرط التحسس الجلدي الآجل

: *Delayed-type hypersensitivity skin tests*

وهو اختبار عام يدل على المناعة المتواسطة بالخلايا، ويعطي فكرة عامة عن وظائف الخلايا التائية، ويمكن استعمال مستضدات كثيرة لهذا الاختبار مثل اختبار السلين.

* اختبارات قياس الفعالية السامة للخلايا *Cell mediated cytotoxicity assays* :

وتدل هذه الاختبارات على وظيفة الخلايا التائية من النمط السام للخلايا.

* مقايسات تكاثر الخلايا اللمفاوية *Lymphocyte proliferation test* :

وهي مقايسات تبين مدى تكاثر الخلايا اللمفاوية التائية كاستجابة لبعض المواد المحرضة للانقسام.

جـ- تقييم وظائف البلاعم Macrophages

تلعب البلاعم دوراً هاماً في الآليات المناعية للجسم، وأهم الوظائف التي يمكن اختبارها عملياً :

1 - اختبارات الانجذاب الكيميائي Chemotaxis function

ومبدأ هذا الاختبار هو مقدرة الخلايا البلعمية على التوجه نحو تنبيه كيميائي مناسب من مكان تواجدها إلى مكان المادة الكيميائية. والتي غالباً ما تكون ذيفاناً داخلي endotoxin أو المتممة C5a، حيث يتم استخدام عدادة Boyden وهي عبارة عن حجرتين منفصلتين بغشاء نفوذ.

توضع الخلايا البالعة في إحدى هاتين الحجرتين وفي الحجرة الثانية نضع المواد الجاذبة للبالعات ومن ثم مراقبة تحرك البالعات باتجاه الحجرة المحتوية على الجاذب الكيميائي.

2 - وظيفة البلعمة Phagocytosis وقتل الجراثيم

تحضن البالعات مع الجراثيم أو أي مادة يمكن بلعمتها مثل حبيبات اللاتكس، لمدة ثلاث ساعات، ومن ثم تفحص هذه الخلايا مجهرياً للتأكد من ابتلاعها للجراثيم أو حبيبات اللاتكس.

وبالنسبة لتحري قدرة البلاعم على قتل الجراثيم يتم بقياس عدد الجراثيم التي استمرت حية بعد حضنها مع البلاعم.

3 - التحري عن قدرة البالعات على انتاج المنتجات الاستقلابية السامة

يحدد هذا الاختبار مقدرة البلاعم على عملية اصطناع المستقلبات السامة لعملية الإنفجار التنفسي والقادرة على قتل العوامل المرضة الإنتانية ويدعى اختبار نيتروبلو تترازوليم Nitroblue tetrazolium (NBT).

فإذا وضع الصباغ الأصفر ممزوجاً مع أحد العوامل الممرضة في وسط فيه الكريات البيضاء.

ففي حال سلامة وظيفة البلاعم فإنها تبتلعها، وتؤكسدها في داخلها حيث يقوم الصباغ بالتقاط الإلكترون الناتج عن الانفجار التنفسي بدلاً من الأوكسجين وبالتالي يغير لونه إلى أزرق غامق، يسمى الفورمازان Formazan وتسمى الخلية إيجابية الفورمازان (F+) وعندها يمكن عدها.

تكون نسبة (F+) 1-2% عند الخلايا البيضاء في الحالة السوية وبدون أي تنبيه لعملية البلعمة.

ولكن إذا أضيف إلى وسط ما يحفز عملية الأكسدة، فقد تصل نسبة (F+) إلى 100%.

الفصل الثالث
المنـــاعـة والأورام

مقدمة

تمثل مشكلة السرطان إحدى أهم المشاكل الطبية التي تشغل بال المجتمعات، وتشغل كذلك حيزاً كبيراً من أبحاث العاملين في المجال الطبي، وهذا ما نتج عنه كم هائل من المعلومات الحديثة والمتغيرة من سنة لأخرى حول علم الأورام، سواء بطرق التشخيص أو وسائل العلاج أو الحد من الاختلاطات المرافقة للسرطانات.

يعرّف السرطان على أنه نمو سريع للخلايا غير مسيطر عليه، سواء في الجسم الحي أو في المزارع النسيجية مؤدياً لتشكل ورم.

وتمتلك الخلايا السرطانية الخبيثة القدرة على الانتشار واختراق الأغشية الطبيعية لتصل إلى الأنسجة المجاورة.

ينتشر السرطان بعد انفصال بعض الخلايا عن الورم السرطاني الأصلي وتنتقل مع الدم أو اللمف إلى أعضاء وأنسجة أخرى بعيدة عن الموقع الأصلي للورم، كما أن هذه الخلايا قد تصل كذلك إلى العقد اللمفاوية، وتشكل نمواً سرطانياً جديداً. تعرف طريقة انتشار السرطان هذه باسم الانتقال Metastasis.

توجد الأورام السرطانية بشكلين : أورام حميدة Benign Tumors وأورام خبيثة Malignant Tumors.

ويتصف الورم الحميد بنموٍ بطيء وغير منتشر تشريحياً ولا يؤدي عادة إلى الموت، بينما يتصف الورم الخبيث بنموه البطيء أحياناً إلا أنه في أغلب الأحيان ينمو بشكل سريع، كما أنه يتصف بالانتشار في أنحاء الجسم، وينتقل من مكانه الأصلي إلى مواقع

أخرى، ويدعى بالسرطان Cancer، مع العلم أن مصطلح الورم Tumor يعني بحد ذاته زيادة في كتلة النسيج ناتجة عن انقسام الخلايا اللامحدود ويكون إما بسبب ورم حميد أو خبيث.

لابد من الإشارة إلى أن سرعة النمو والانتقال ليست صفة مميزة للخلايا السرطانية فقط، فهناك خلايا أخرى سريعة الانقسام في الجسم وخاصة في مرحلة نمو الجنين، لكن الاختلاف بين نمو الخلايا السرطانية ونمو الخلايا الأخرى هو عدم استجابة الخلايا السرطانية لتعليمات السيطرة التي تنظم نمو الجسم الطبيعي واتزانه.

ويعود الموت بسبب السرطان إلى طبيعة النمو الغريب للسرطان وليس بسبب السرطان الأصلي الذي يمكن أن يستأصل جراحياً.

وقد ظهر في السنوات العشر الأخيرة كم هائل من الأبحاث العلمية التي تبين علاقة علم المناعة بالأورام، فقد أوضحت هذه الأبحاث العديد من المسائل المتعلقة بالسببيات Etyiology والإمراضية Pathology والانتقال ووسائل التشخيص وطرق العلاج أو الحد من الانتشار.

أولاً – أسباب تشكل السرطانات

دلت الاستقصاءات على وجود جملة من العوامل المؤدية إلى حدوث السرطانات، ومن المحتمل أن يكون التآزر بين أكثر من مسبب، كالتآزر بين العوامل الوراثية والبيئة مسؤولاً عن نشوء السرطان، ومن أشهر وأهم المسرطانات التي عرفت ودرست بعناية هي :

آ ـ المسرطنات الكيميائية

لوحظ شيوع سرطانات معينة عند أصحاب مهن محددة منذ القدم، فقد لاحظ Percivall Pott في عام 1775 كثرة سرطانات الصفن بين منظفي المداخن، وسرطان المثانة بين عمال المصابغ، نذكر هنا من المواد الكيميائية المسرطنة المسرطنات التالية :

- الهيدروكربونات عديدة الحلقات Poly cycelichydrocarbons التي تتشكل من احتراق المواد العضوية، وتوجد في دخان السجائر وشحار المداخن وعوادم السيارات، ومن أهم مركباتها هو دي – بنزانثراسين Dibenzanthacene، حيث يكون التأثير المسرطن ناتج عن تفاعل هذه المركبات مع اسس الدنا DNA.
- الأمينات العطرية : Aromatic Amins وأصباغ اللآزو Azo –Dyes : ومنها بيتا نفثيلامين Beta Naphthylamine الذي يقترن مع حمض الغلوكورونيداز Glucuronic acid في الكبد ثم يطرح بعدها في البول، بعد أن تتحرر إنزيمات الغلوكورونيداز Glucuronidase التي تلعب دوراً في سرطان للمثانة.
- النتروزامينات Nitrosamins : وهي تتشكل من تحول مركبات النتريت الموجودة في الطعام إلى نترات، تتفاعل بدورها مع أمينات الطعام، وقد أثبت تجريبياً تشكل سرطان المعدة بسبب هذه المركبات.
- العوامل المؤلكلة Alkylating التي ترتبط مع الـ DNA وهي تستخدم أصلاً في علاج السرطان، ولكنها تؤدي لظهور سرطانات ثانوية.
- الذيفانات العضوية Organic Toxins مثل أفلاتوكسين Aflatoxin المسبب لسرطان الكبد، والذي تنتجه فطور الرشاشية الصفراء Aspergillus flavus التي تنمو على الحبوب كالقمح والشعير.

تؤثر المسرطنات الكيميائية التي في البادئات على خلية ما مسببة حدوث تغيرات دائمة في الخلية، تؤهب هذه التغيرات لحدوث السرطان، وتعرف هذه العملية أي حدوث التغيرات الخلوية فيها بعملية البدء initiation، ثم تؤثر عوامل أخرى تدعى المحضات يتعرض لها الجسم بشكل متواصل فتسبب تغيرات عابرة في الخلية، وتؤدي هذه التغيرات الدائمة والعابرة التي أصابت الخلية إلى نشوء السرطان، وتعرف هذه الأحداث بحض نشوء الورم Tumor Promotion. عادة ما تلعب المطفرات Mutagen دور البادئات في حين تعمل الهرمونات كمحضات.

ب ـ الأشعة (التشعيع)

تعتبر سرطانات الجلد التي نشأت على أيدي أطباء الأشعة الأوائل من أقوى الادلة على أن للأشعة تأثيراً مسرطناً، كذلك شيوع ابيضاض الدم (اللوكيميا leukemia) المزمن والحاد وسرطان الثدي والغدة الدرقية في هيروشيما مدة ثلاثين عاماً تلت إلقاء القنبلة النووية عليها في الحرب العالمية الثانية. فالأشعة السينية والأشعة فوق البنفسجية لهما دور مهم في نشوء سرطانات الجلد وخاصة مايدعى بـ الاضطراب الصبغوي الجسدي الصاغر المعروف بجفاف الجلد الصباغي Xeroderm Pigmentosum، حيث تترافق آلية معيبة لترميم الـ DNA مع ظهور باكر لسرطان الجلد المعرض بتأثير الأشعة.

جـ ـ الفيروسات

تسبب الفيروسات التقهقرية Retroviruses أي تلك التي تحوي رنا RNA بدلاً من دناDNA كمادة وراثية العديد من الأورام. فبعد دخول أحد الفيروسات التقهقرية إلى خلية ما، فإن أول ما يحدث لشريطي الرنا RNA الفيروسي هو أن الرسالة المكودة (المرّمزة) تنقلب إلى دنا DNA بوساطة إنزيم الإنتساخ العكسي Reverse transcriptase الملتصق بالرنا RNA الفيروسي، حيث يتحرك الإنزيم على طول سلسلة الرنا منتجاً سلسلة مكافئة من الدنا DNA عن طريق ربط النكليوتيدات ببعضها، ثم يتخذ الإنزيم الشريطة الأولى من الدنا DNA كقالب Template لإنتاج أشرطة دنا أخرى فيروسية. بعد ذلك يجبل الدنا DNA الناتج مع دنا DNA الخلية المضيفة ليتم تصنيع دنا DNA الفيروس في الخلية المضيفة. قد يؤدي اندماج دنا الفيروس مع دنا الخلية إلى حدوث تحول خبيث، لكن آلية هذا التحول غير واضحة بشكل دقيق، وهناك عدة أدلة على دور الفيروسات التقهقرية في إحداث السرطان، كارتباط الإصابة بفيروس ابيضاض الخلايا التائية البشرية من النمط الأول والنمط الثاني Human T Lymphotropic Virus I and II (HTLV I ,II) مع الليمفوما (سرطان ابيضاض التائيات) وارتباط فيروس التهاب الكبد HBS B بسرطان الكبد، وكذلك فيروس عوز المناعة المكتسب HIV المسبب للإيدز بلمفومات

البائيات وسرطانات الجلد. يبدو أن الجينات المسؤولة عن التكاثر الخلوي Proto – oncogene في الخلايا البشرية مشابهة لجينات الفيروس، وهذا يعني أن الفيروس قد أدى بطريقة ما إلى تفعيل هذه الجينات لتبدأ عملها حثّ الخلايا على الانقسام اللانهائي وتشكيل الورم. وعادة ما يكون وجود هذه الجينات الورمية مرتبط بظهور السرطانات عند الإنسان.

د ـ العوامل الوراثية

قد تؤهب الشذوذات الصبغية أو الشذوذات الجينية لنشوء عدد من السرطانات، وقد وجد علاقة بين متلازمة داون (زيادة صبغي واحد على الزوج الصبغي 21 فيصبح ثلاثة بدلاً من زوج، وتكون الصيغة الصبغية 47) مع زيادة حالات ابيضاض الدم. كما لوحظ أيضاً أن بعض العائلات أكثر عرضة للإصابة بالسرطانات من عائلات أخرى.

لقد أثبتت الأبحاث وجود تغيرات بنيوية في المادة الوراثية للخلايا السرطانية كتغير موقع المادة الوراثي Trancposition أو انزياحها Tranclocation كانزياح الصبغي 22 في حالة ابيضاض الخلايا الحبيبية المزمن أو التبادل Reciprocal كتبديل الصبغي الثامن في حالة ليفوم بوركيت (تكاثر البائيات).

هـ التغيرات الخلوية الناتجة عن الخباثة

يترافق تحول الخلية الطبيعية إلى خلية ذات صفات سرطانية بعدة تغيرات فيزيولوجية كالعودة عن التمايز وزيادة سرعة الانقسام increased mitotic rate، وفقدان السيطرة عليها وتغيرات في البنية المستضدية.

ثانياً – علاقة المناعة بالأورام

آ – دلائل علاقة المناعة بالأورام

هناك الكثير من الحقائق السريرية التي تدل بشكل قاطع على استجابة الجسم مناعياً تجاه الأورام نذكر منها :

- الشفاء الذاتي لبعض الأورام مثل الميلانوم melanoma (الورم الميلاني) والورم الجذعي العصبي neuroblastoma.

- وجود الاورام محدودة الانتشار (الموضعية) certain tumors غير المؤلم في الجسم، ونموها البطيء.
- وجود ارتشاحات من الخلايا وحيدات النوى في مكان الورم تطيل من عمر المريض ويكون إنذار الورم جيداً، فالمرأة المصابة بسرطان الثدي، ولديها استجابة التهابية تبدو حالتها أفضل بكثير، فيما لو كان الورم بدون استجابة التهابية (الالتهاب هو استجابة مناعية غير نوعية).
- يتخلص الجسم من الخلايا الورمية المنتقلة metastatic cells من الورم الأصلي مع الدم قبل أن تستقر وتشكل نقائل metastasis. فعادة ما تتواجد خلايا سرطانية في الدم بعد العمل الجراحي لمريض السرطان، ولكن قدرتها على الاستقرار والنمو وتشكيل سرطان جديد ضعيفة جداً، مما يجعل نمو سرطان جديد من هذه الخلايا المنتقلة أمراً نادراً.
- في كل حالة من ثلاث حالات فإن الخلايا السرطانية الموجودة في أوردة عضو ما من الجسم لا تشكل سرطاناً.
- تتشكل الأورام الذاتية عندما تنتقل الخلايا السرطانية وتصل لمنطقة تحت الجلد Subcutaneous الفقيرة بالخلايا المناعية.
- ازدياد نسبة حدوث السرطانات عند الأشخاص مثبطي المناعة (أثناء زرع الأعضاء يعطى المريض مثبطات المناعة) أو المصابين بنقص المناعة.
- وجود أضداد نوعية ولمفاويات متحسسة لمستخلصات الخلايا السرطانية، فقد لوحظ وجود فرط حساسية عاجل ومتأخر عند مرضى السرطان فيما إذا حقنوا بمستخلص من خلاياهم السرطانية تحت الجلد.
- تبدي اللمفاويات المأخوذة من أطفال مصابين بورم الأرومة العصبية Neuroblastoma سمية عالية تجاه خلايا هذا الورم، ولكنها غير سامة للخلايا الطبيعية أو لخلايا سرطان آخر من نفس الطفل.

- تبدي لمفاويات الأم لطفل مصاب بورم الأرومة العصبية Neuroblastoma سمية محدودة تجاه خلايا هذا الورم خارج الجسم (في الزجاج in vitro)، ولكنها لا تبدي أية سمية تجاه خلايا أورام أخرى.
- في بعض حالات ورم الأرومة العصبية Neuroblastoma فإن كلاً من الأم والطفل يحويان أضداداً نوعية تبدي سمية لخلايا الورم، وعلى العكس من ذلك في حالات أخرى فإن هذه الأضداد لم تقتل الخلايا السرطانية، وإنما أمنت لها الحماية من جهاز المناعة بوساطة عوامل موقفة كتشكيل المعقدات المناعية.

ب – المستضدات المرتبطة (المساعدة) بالأورام

Tumor Associated Antigens (TAA)

إن وجود تعريف محدد ومعين لهذا المصطلح أمر في غاية الصعوبة وذلك لعدم تحديد نوعية هذه المستضدات بشكل دقيق. ولكن يمكن بشكل عام القول بأن المستضدات المرتبطة بالأورام هي واسمات مستضدية موجودة بشكل دائم عند مرضى السرطانات، ويرتفع مستواها مع نمو الورم، وينخفض مستواها إذا استجاب الورم للمعالجة. تختلف طبيعة هذه المستضدات عن الطبيعة المستضدية للخلايا الطبيعية وهذا ناتج عنَ تشَكُل محددات مستضدية (إبيتوبات) جديدة أثناء تحول الخلية الطبيعية إلى خلية سرطانية مما ينشأ عنه بالتالي مستضدات جديدة، تظهر في نواة أو سيتوبلاسما الخلية أو كجزء من غشاء الخلية، أو من ضمن مفرزات تلك الخلية.

من ناحية أخرى قد لا تترافق الأورام الناتجة بسبب مسرطن واحد عند عدة أشخاص مع نفس المستضدات، كما في السرطانات المسببة بالفيروسات، وربما يكمن السبب في أنَّ العامل المسرطن قد نشأ بالأساس بسبب التطفر. وعلى العكس من ذلك فقد تتواجد المستضدات نفسها مترافقة مع نفس النمط الورمي عند عدة أشخاص كوجود مستضدات فيروس التهاب الكبد B وسرطان الكبد. في هذه الحالة إذا كانت المستضدات المرتبطة بالسرطان متماثلة عند كل المرضى المصابين بالسرطان نفسه، وتظهر

مرافقة لسرطان معين دون غيره دعيت بـ مستضدات السرطان النوعية Tumor specific Antigens (TSAs) كالمستضدات النوعية المرافقة لسرطان الموثة (البروستات) والتي تدعى بـ Prostatic specific antigen (PSA).

تتواجد بعض هذه المستضدات بشكل طبيعي عند الأشخاص الأسوياء، ولكن بتراكيز صغيرة، يزداد تركيزها بشكل كبير إذا حدثت الإصابة بالسرطان كبروتينات النقيوم Myeloma Protein، فهي تفرز من خلايا بيتا السوية ويزداد تركيزها بشكل كبير في حالات أورام النقي. تستحث بعض أنماط الـ TSAs استجابة مناعية في الشخص المصاب أو في شخص آخر، تؤدي لرفض السرطان المنقول فتدعى عندئذ باسم مستضدات السرطان النوعية الرافضة للنقل Tumor-specific trancplantation Antigens (TSTAs).

1 – مستضدات السرطان النوعية Tumor spicific Anntigens (TSAs)

تتواجد هذه المستضدات عادة على سطح الخلايا السرطانية ولا تتواجد على سطوح الخلايا الطبيعية وهي إما مستضدات جنينية أو مستضدات فيروسية، فالمستضدات الجنينية تكون موجودة بشكل طبيعي خلال الحياة الجنينية وتختفي بعد الولادة بفترة قصيرة، ولكن يعود ظهورها مرة ثانية مع نشوء بعض السرطانات، أما المستضدات الفيروسية فتتواجد في السرطانات المسببة بالأصل من قبل تلك الفيروسات.

1-1- المستضدات الجنينية Oncofetal Antigens

وهي مستضدات تتواجد خلال التطور الجنيني، ولكنها تفقد أو تختفي خلال مرحلة تمايز نسج الجنين، ولاتستقلب نهائياً خلال مرحلة النضج، تعود هذه المستضدات للظهور عند نكوص نسج الكبد على شكل مستضدات مرافقة للأورام TAAs عند نشوء وتطور الخباثة. من أكثر هذه المستضدات دراسة نوعان هما الفا فيتوبروتين alpha fetoprotein (AFP) والمستضد السرطاني المضغي Carcinoemberyonic Antigen (CEA).

* ***الفا فيتوبروتين alpha fetoprotein (AFP)***

وهو عبارة عن غلوبولين ألفا يفرز ويستقلب من قبل خلايا الكبد الجنينية ويتشابه في البنية الكيميائية مع الألبومين بنسبة 40%، أي أن 40% من الحموض الأمينية لألفا فيتوبروتين متماثلة مع تسلسل الحموض الأمينية لألبومين المصل، ويبلغ تركيزه الأعظمي 3 ملغ / مل، ويمكن الكشف عنه في دم الحبل السري وبشكل أقل في مصل الأم.

يعتبر الفا فيتوبروتين مثبطاً مناعياً وهو مهم جداً في إحداث التحمل المناعي للمستضدات عند الجنين، أما في المزارع الخلوية فينقص الفا فيتوبروتين من نشاط التائيات المساعدة، ويزيد من فعالية التائيات الكابحة T-Suppressor.

يترافق وجود الفافيتوبروتين غالباً مع الأورام الكبدية، حيث يتواجد بكميات كبيرة، ولكن وجوده ليس صفة تشخيصية تفريقية للورم الكبدي، وإنما وجوده يوجه للشك في حصول الورم، فقد شخص الفافيتوبروتين أيضاً في مصول المرضى المصابين بسرطانات الموثة (البروستات) والخصية، وكذلك وجد في حالات الورم العجيب Teratoma (ورم ناتج عن مزيج من النسج غير المتمايزة يصيب الطفل قبل ولادته ويستأصل خلال شهر على الأكثر بعد الولادة) وورم الخصية الجنيني.

كما يمكن تشخيص الفافيتوبروتين في أمراض أخرى غير الأورام السرطانية كتشمع الكبد واليرقان.

تفيد مراقبة مستويات الفا فيتوبروتين في مصول مرضى السرطانات وخاصة سرطانات الكبد كمؤشر Marker لتطور الحالة المرضية، وخاصة بعد الجراحة أو المعالجة الكيميائية، فارتفاع مستوى الفا فيتوبروتين بشكل سريع ومفاجئ في المصل يعني تطور ونشوء ورم خبيث.

* ***المستضدات السرطانية الجنينية*** ***Carcinoembryoic antigen (CEA)***

تتواجد المستضدات السرطانية الجنينية خلال الثلث الثاني من الحمل، كما توجد بتراكيز متدنية جداً في مصول البالغين، ويرتبط ظهور الـ CEA بظهور أنماط متعددة من السرطانات. فمثلاً 70 % من مرضى سرطان الكولون و90 % من ذوي سرطان البنكرياس يبدون مستويات مرتفعة من الـ CEA، كما يوجد أيضاً بتراكيز عالية مترافقة مع سرطانات الثدي والرئة والموثة (البروستات).

كذلك الأمر كما في الـ AFP فقد وجد الـ CEA في حالات أخرى غير السرطان، فقد وجد عند 15 % من مدمني التدخين (أكثر من 20 سيجارة باليوم)، وعند مرضى تشمع الكبد مترافقاً مع أمراض الرئة المزمنة، وتكمن القيمة التشخيصية للـ CEA مع تطور إنذار المرض.

1-2- المستضدات المحدثة بالفيروسات ***Virus- induced TSAs***

المستضدات المحدثة بالفيروسات هي إما بروتينات من مكونات الفيروس أو إنزيمات جديدة تكونت في الخلية المخموجة بالفيروس التي يستخدمها الفيروس لتنسخه.

العلاقة بين الفيروسات والسرطانات في الحقيقة هي أكثر تعقيداً من العلاقة أحادية الجانب بين مسبب السرطان ونشوءه، وذلك لأن دور الفيروسات في نشر ونقل السرطان Etiological rol غير واضح تماماً، فقد وجدت الفيروسات عند مرضى السرطان ولكن ضمن خلايا نسج طبيعية غير سرطانية.

لقد وجدت مستضدات فيروس ابيشتاين – بار Epistein– Barr virus antigen في خلايا المصابين بليمفوم بوركيت Burkitts Lymphoma (الإبيضاض اللمفاوي) والمصابين بسرطان الأنف والبلعوم، ولكن لديهم مستويات عالية من أضداد الفيروس النوعية في الوقت نفسه. وبذلك تم التوصل إلى أن سرطانات الأنف والبلعوم وليمفوم بوركيت تسبب من قبل فيروس ابيشتاين – بار.

1-3- مستضدات السرطان النوعية الرافضة للنقل

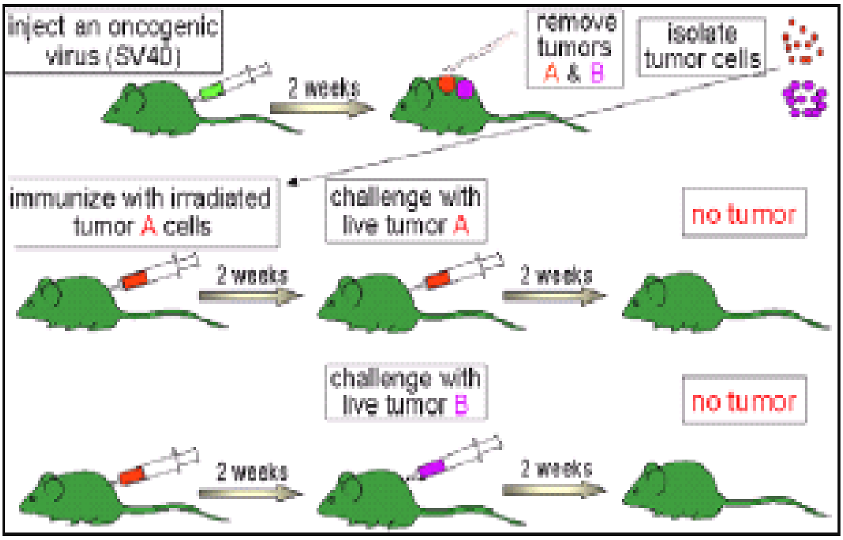
Tumor-specific trancplantation Antigens (TSTAs)

تتواجد هذه المستضدات على سطح الخلايا السرطانية وتؤدي لحدوث استجابة مناعية تستطيع في معظم الحالات تثبيط السرطان المنقول ومنع تطوره وبالتالي القضاء عليه. وبشكل عام فإن المناعة المتواسطة بالخلايا (المناعة الخلوية) الناشئة كإستجابة مناعية لمستضدات السرطان النوعية الرافضة للنقل هي الغالبة والفعّالة وتعمل بآلية انسمام الخلايا السرطانية، وبنفس الوقت تتواجد الأضداد النوعية في مصل المريض ولكنها ذات فعالية أقل من المناعة الخلوية.

تملك معظم الأورام التي تتظاهر بنموذج نسيجي واحد، مستضدات TSTAs متشابهة، وهذا يعني قدرة اللمفاويات التائية والأضداد المأخوذة من مريض مصاب بالورم الجذعي العصبي Neuroblastoma مثلاً، على التفاعل مع خلايا سرطانية من مريض آخر مصاب بالمرض نفسه، وتحاول تحطيم تلك الخلايا السرطانية، ولكنها لا تتجاوب مع خلاياه الطبيعية، وكذلك لاتستطيع التفاعل مع خلايا سرطانية من مريض مصاب بنمط سرطاني مختلف ويعود ذلك لوجود الخاصية المناعية immunologic specificty.

تستطيع بعض الفيروسات أن تسبب أورام خبيثة عند الإنسان والحيوان كفيروس HTLV -1 الذي يسبب ابيضاض الدم (اللّيوكيميا Leukemia) وفيروس التهاب الكبد ب الذي يسبب سرطان الكبد وفيروس بابليوما Papilloma virus الذي يسبب سرطان العنق.

تنتج الفيروسات مستضدات سطحية تتواجد على سطح الخلية السرطانية تكون متشابهة في كل أنماط السرطانات المسببة بنفس الفيروس مما يجعلها صفة مترافقة لهذه السرطانات. إذا عزلت هذه المستضدات وحقنت في حيوان آخر، فإنها تحث على حدوث استجابة مناعية تقي الحيوان من تطور السرطان إذا نقل إليه أو حقن بخلايا سرطانية محدثة من قبل نفس الفيروس الشكل رقم (91).

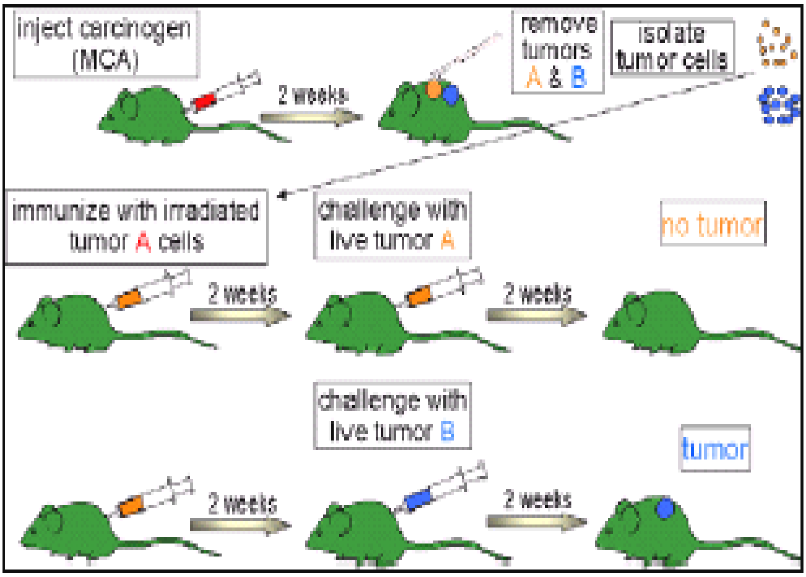


الشكل رقم (91) : المستضدات الشائعة على السرطانات المحدثة بالفيروسات .

هذا يعني وجود تصالب مناعي بين كل المستضدات المرافقة للسرطانات المسببة بوساطة فيروس واحد.

أما السرطانات المحدثة كيميائياً فتختلف عن السرطانات المحدثة بالفيروسات من حيث نوعية المستضدات.

فالسرطانات المحدثة كيميائياً بنفس المسبب تملك مستضدات مترافقة مختلفة من حيوان لآخر، بل حتى في مواقع مختلفة من الجسم نفسه وبالتالي لايوجد هنا مناعة تصالبية تقي من انتقال سرطان آخر محدث بنفس المسبب، ولكنها تقي من انتقال السرطان نفسه الشكل رقم (92).



الشكل رقم (92) : المستضدات النوعية الرافضة للنقل على السرطانات المحدثة كيميائياً .

جـ- الاستجابة المناعية لمستضدات الأورام والتهرب المناعي

العلاقة بين السرطان والمضيف الي يحويه علاقة معقدة جداً ويعود ذلك إلى عدة أسباب :

- تكتسب الخلايا السرطانية مستضدات جديدة تختلف عن المستضدات الأصلية للخلايا التي نشأت عنها ويتعرف عليها المضيف على أنها غريبة.
- تحاول الاستجابة المناعية تجاه هذه المستضدات الجديدة قتل الجسم الحاوي على السرطان، فالأضداد تتحد مع المستضدات المتحررة من الخلايا السرطانية وبدلاً من أن تحمي الجسم تصبح عديمة الفعالية أي محيّدة، بالإضافة لوجود بعض الأضداد التي تعزز فعلاً نمو الأورام.

منذ اكتشاف الاستجابة المناعية تجاه الأورام ظهرت نظرية الإشراف المناعي Immun surveillance التي تقول بأن الجسم يراقب نفسه، بحيث يزيل أي طفرات خلوية قد تتحول إلى خلايا سرطانية، لكن السرطان يستطيع التهرب من آليات المراقبة

والحماية (المناعة) بمساعدة بعض العوامل التي تنقص من فعالية المناعة مما يسمح لبعض الخلايا بالطفور والتحول إلى خلايا سرطانية.

د - الآليات المناعية في مقاومة الأورام

تلعب كلا نوعي المناعة الطبيعية الانوعية والمكتسبة النوعية بنمطيها الخلطي والخلوي دوراً هاماً في آليات رفض الجسم للورم.

1 - الخلايا التائية

تحفز المستضدات السرطانية الرافضة للنقل TSTA التائيات لمقاومة الخلايا السرطانية المنتجة لتلك المستضدات، حيث تستجيب التائيات السامة لمستضدات الـ TSTA ومستضدات الفيروسات وتقتل الخلايا السرطانية الناشئة بعد أن تلتصق بها وتفرز مفرزاتها السامة المتعددة (الجدول رقم (14).

الجدول رقم (14) : أهم المفرزات السامة
التي تنتجها التائيات السامة المنشطة والقاتلات الطبيعية .

نوع المفرزات	التأثير على الخلية الورمية
بيرفورينات Perforins	تتبلمر في غشاء الخلية مشكلة قنوات لدخول المواد السامة إلى داخل الخلية.
بروتياز السيرين Serine proteases	تخريب بروتينات الغشاء الخلوي.
عامل النخر الورمي بيتا TNF - β	تقويض استقلاب البروتينات وتسبب منتجات سامة جداً حرة.

2 - الخلايا البائية

كما هو معروف فإن الخلايا البائية تنتج بعد تحولها إلى خلايا بلازمية أضداداً تساعد الجسم في مقاومة السرطان من خلال تفاعل هذه الأضداد مع الخلايا السرطانية، ففي حالة ابيضاض الدم تلعب الأضداد دوراً ليس بالقليل، إلا أنه بشكل عام فإن المناعة الخلوية هي الفاعلة في السرطانات نظراً لقلة المستضدات السابحة.

تلعب الأضداد دوراً في تنشيط المتممة بالطريق الكلاسيكي وخاصة الـIgM، حيث ترتبط الأضداد على المستضدات السطحية للخلية الورمية وتجذب شلال المتممة التي تقوم بتخريب الخلية السرطانية.

كما تلعب الأضداد دوراً في حادثة الانسمام الخلوي المعتمد على الأضداد Antibody dependent cellular cytotoxcity (ADCC)، حيث تنجذب الخلايا القاتلة الطبيعية NK بوساطة مستقبل الـ FC الموجود على سطحها إلى الأضداد المرتبطة على سطح الخلية الورمية، ومن ثم تقتلها بالانسمام الخلوي، وأخيراً تقوم الأضداد بتنبيه ومساعدة البالعات التي تقوم بمهاجمة الخلايا السرطانية وقتلها.

3 - القاتلات الطبيعية NK

تتدخل القاتلات الطبيعية في حوادث الانسمام الخلوي المعتمد على الأضداد ADCC حيث تملك على سطحها مستقبلات للـFc للأضداد IgG1 وIgG3 تدعى CD16 أو Fc γ RIII ترتبط إلى الضد المرتبط على الخلية السرطانية لتهاجم فقط الخلايا السرطانية دون غيرها وتقتلها بنفس الآليات التي تستخدمها التائيات السامة.

كما يعتقد أن القاتلات الطبعية هي الخلايا الفعالة الوحيدة في عملية الإشراف المناعي.

4 – البالعات

البالعات في الحالة الطبيعية ليست سامة، ولكنها تستطيع قتل الخلايا السرطانية فيما إذا تنشطت أو تنبهت، فالبالعات تحوي مستقبل للجزء FC للضد، فإذا ارتبطت الأضداد على المستضدات TSA الموجودة على سطح الخلية السرطانية من ناحية فإنها ترتبط بجزئها الـFC مع البالعات من ناحية ثانية، وبالتالي تشكل الأضداد جسراً بين الخلية السرطانية والبالعات، مما ينشط الخاصية السمية للبالعات التي تقتل عندئذٍ الخلايا السرطانية.

ومن ناحية ثانية يمكن أن تتنشط وتتنبه البالعات بفعل الليمفوكينات وخاصة العامل المنشط للبالعات Macrophage activating factor (MAF) الذي تفرزه

اللمفاويات النشطة، حيث يدخل الـMAF إلى البالعات مغيراً من استقلابها ويجعلها قادرة على قتل الخلايا السرطانية من خلال انتاجها لعدة عوامل مضادة للأورام مثل :

- الإنزيمات المحلمهة Hydrolytic enzyms التي تخرب النسج.
- عامل النخر الورمي الفا α TNF الذي يؤثر على خلايا أخرى ويستحثها لإفراز الإنترلوكينات 1 و6 و8، IL1 وIL6 وIL8 وإنترفيرون بيتا.
- تنتج البالعات كذلك الإنترفيرون الفا α INFالذي ينشط القاتلات الطبيعية NK ويزيد من فعاليات التائيات السامة في منطقة الإصابة، وينبه الكبد لإفراز بروتينات الطور الحاد ويسبب ارتفاع الحرارة ويكبح تكوّن الدم.
- العوامل المؤكسدة كالماء الأوكسجيني peroxide Hydrogen الذي يُحل الغليكوجينات ويجعل الهضم داخل البالعة أكثر ملائمة.

ثالثاً – آليات هروب السرطان من وسائل الدفاع المناعية

من الاسباب المؤدية لنمو السرطان بشكل كبير وسريع هو قدرة السرطان على التملص من وسائل المراقبة والدفاع المناعية، مستخدماً بذلك عدة آليات :

آ – التغاير السرطاني

يغير السرطان خلال تطوره مستضداته وهذا مايدعى بالتغاير السرطاني Tumor hetrogeneity الذي يكسب السرطان استمرارية، فالتغيرات البيولوجية التي ترافق السرطان أثناء نموه أكثر من أن تقاس.

فكلما تعّرف الجهاز المناعي على المستضدات السطحية للورم، يغير الورم مستضداته، وللهروب من تأثير الأضداد السامة يعمد السرطان لإطلاق مستضدات مشابهة للمستضدات الأصلية.

تتحد هذه المستضدات التقليدية معيقة عمل الاضداد وتمنعها من مهاجمة الخلايا السرطانية، وخلال هذه الفترة تكون الخلايا السرطانية قد غيرت بنية ونوعية مستضداتها.

إضافة لذلك فالنمو السريع للورم يمكن الورم من التغلب على خطوط الدفاع المناعية التي تتفاعل ببطيء مع الأحداث.

هذا من ناحية ومن ناحية أخرى فإن الورم يطلق عوامل كابحة للمناعة Immunsuppressive factors كالفا فيتوبروتين AFP والبروستاغلاندين، حيث تنتج أغلب الأورام المحدثة بالفيروسات عوامل كابحة للمناعة.

ب - العوامل الموقفة للمناعة

هناك عوامل توقف النشاط المناعي ضد الأورام تدعى العوامل الموقفة Blocking factors والتي تناوش مكونات الجهاز المناعي وتلهيها عن الورم الأصلي الذي يأخذ بالنمو السريع. فمستضدات السرطان الرافضة للنقل TSTA الحرة والمتواجدة في المصل تتحد مع المستقبلات الورمية على الخلايا السامة معطلة إياها وبالتالي تقي الورم الاصلي من سمية هذه التائيات.

كذلك الامر تتحد بعض هذه المستضدات مع الاضداد السامة قبل أن تتمكن الأضداد من الإلتصاق على جسم الورم، وبهذا تكون المستضدات قد أمنت الحماية للخلايا السرطانية في جسم الورم من حادثة الإنسمام الخلوي المرتبط بالأضداد ADCC ومن تأثيرات المتممة التي تستدعيها تلك الأضداد.

أما إتحاد المستضدات السرطانية الحرة مع التائيات المساعدة يمنع الأخيرة من التعرف على الخلايا السرطانية الحقيقية في جسم الورم.

كما هو معروف فإن اتحاد الضد مع المستضد الموافق يشكل معقد مناعي، فالمعقدات المناعية الناتجة عن اتحاد الأضداد مع مستضدات السرطان الحرة ASTA تقوم بدور مشابه للمستضدات الحرة لأنه تحتل مستقبلات التائيات وتمنعها من التعرّف على الخلايا السرطانية وتشل حركتها لأنه تمنعها من أن تتنشط.

جـ- التعطيل والكبح المناعي

تحمي الأضداد النوعية من ناحية ثانية الخلايا السرطانية من آليات المناعة الخلوية, هذا مايدعى بالتعطيل المناعي Immune enhacment والأضداد المعطلة تدعى

Enhancing Antibodies فلا تقوم الأضداد هذه بتنشيط المتممة ولاتستطيع المشاركة في حوادث النسمم الخلوي ADCC بل على العكس باتحادها مع مستضدات ASTA تحمي الورم من آليات عمل المتممة والADCC أو حتى من عمل التائيات السامة.

تستطيع بعض مستضدات السرطان أن تنشط نمو الخلايا الكابحة أكثر من تنشيط التائيات السامة، وهناك نوعين من الخلايا الكابحة هي التائيات الكابحة بغزراتها الكبيرة عند مرضى السرطان والتي تستطيع كبح عمل التائيات السامة وتوقيف نشاطها الأمر الذي يتظاهر على شكل تدني مستوى الإستجابة المناعية إلى مادون الحد الأدنى المطلوب لمقاومة السرطان، والبالعات الكابحة التي تكبح عمل التائيات المساعدة.

د - الإنتقاء المناعي

تثبط الإستجابة المناعية ضد السرطانات نمو الخلايا السرطانية الغنية بالمستضدات القوية، ولكنه تتجاهل الخلايا الفقيرة بالمستضدات أو ذات المستضدات الضعيفة فتنمو هذه الخلايا باستمرار وهي في مأمن من هجوم الجهاز المناعي.

ففي بدء نشوء السرطان يكون الورم حاوياً على عدد قليل من الخلايا الفقيرة بالمستضدات، والأستجابة المناعية تكون كذلك ضعيفة وغير مقاسة.

ثم لايلبث الورم بالنمو في حين تبقى الاستجابة المناعية ضعيفة فلا تستطيع التغلب على هذا العدد الهائل من الخلايا السرطان الذي ظهر فجأة.

ه- عوامل أخرى

منها العمر حيث يكون الجهاز المناعي في طرفي العمر (الطفولة والشيخوخة) ضعيف الأداء فيمكن أن يتشكل السرطان، ومنها كذلك العوز المناعي الذي ينتج بسبب التعرض للأشعة أو بسبب فيروس الإيدز أو بعد تناول مثبطات المناعة، حيث ترتفع في هذه الحالات إمكانية حدوث السرطانات.

رابعاً – المعالجة المناعية للسرطانات

تهدف معالجة السرطان إلى إنقاص الورم أو إزالته جراحياً إذا كان ممكناً، ومن ثم المعالجة الشعاعية أو الكيميائية أو كلاهما. كما تهدف كذلك إلى حث الخلايا السرطانية على إظهار مستضداتها وتمكين الجهاز المناعي من التعرف عليها ومقارعتها، وأخيراً تنشيط الاستجابة المناعية من خلال استعمال المساعدات.

وهناك بعض الأفكار التي تبعث على الأمل في معالجة السرطان والتي تعتمد على آليات المناعة نذكر منها :

- حقن أضداد وحيدة النسيلة Tumor – specific monoclonal Antibodies (MCAs) نوعية لبعض مستضدات الخلايا السرطانية موسومة بمواد سامة أو عناصر مشعة بحيث تحمل الأضداد وحيدة النسيلة هذه المواد السامة أو المشعة مباشرة إلى الخلايا الورمية دون غيرها.
- استنبات تائيات متحسسة للخلايا الورمية وذلك بحضن التائيات مع بعض الخلايا الورمية في مستنبتات خاصة بإضافة إنترلوكين 2 IL2، وبعد تكاثر التائيات وخاصة TC يعاد قسم منها إلى الجسم فترتشح إلى مكان الورم وتباشر بقتل الورم، سميت هذه الطريقة بـ ارتشاح الورم باللمفاويات Tumor –infiltrating Lymphocytes (TIL)).
- تطبيق منشطات البالعات لأن البلاعم المنشطة لها القدرة على قتل الخلايا الورمية، ومن منشطات البالعات المستخدمة هو لقاح السل BCG أو إنترفيرون غاما INF γ.
- أخيراً هناك طريقة واعدة وقد طبقت تجريبياً على الحيوانات وأعطت نتائج مذهلة وهي تقنية الأضداد ثنائية الوظيفة الجديدة Novel bifunctional antibody techniques ومبدأها ربط أضداد وحيدة النسيلة محضرة ضد بعض مستضدات السرطان TSAT مع أضداد وحيدة النسيلة ضد الـ CD3 المستقبلة الواسمة للتائيات

السامة، فعند حقن هذا الثنائي من الأضداد فإن أَضداد الـ TSTA ترتبط على سطح الخلايا الورمية ومن الطرف الآخر تربط أضداد الـ CD3 على التائيات السامة فتنجذب التائيات السامة إلى الخلية الورمية وتشكل الأضداد جسراً يصل بين الخلايا الورمية والتائيات السامة، فتقوم الأخيرة بإطلاق سمومها لقتل الورم. وبشكل مشابه يمكن استبدال أضداد الـ CD3 بأضداد موجهة ضد CD16 مستقبلة جزء الـFC للأضداد IgG1,IgG3 الموجودة على القاتلات الطبعية والبالعات والحبيبية، حيث تربط هذه الأضداد الخلايا المختلفة ذات الصلة والحاوية على مستقبلة CD16 على خلايا الورم لتباشر عملها في قتل الورم.

انتهى بعونه تعالى

المراجع العربية
References

1 - **بلايفير**، جون؛ 1996 : **أساسيات علم المناعة السريري**. ضمن موسوعة سهامى وموكسهام للأمراض الباطنة " أساسيات علوم الوراثة – المناعة– الأورام – التغذية وأمراض الشيخوخة. ترجمة سيد الحديدي ومحمود طه وعبد الرحمن العمر. **دار القلم العربي**، حلب.

2 - **الحديدي**، سيد؛ 1997 : **علم المناعة والمصليات**. **شعاع للنشر والعلوم**، حلب.

3 - **خليفة**، خليفة أحمد؛ 1990 : **أسس علم المناعة**. **جامعة بغداد**، العراق، 480 صفحة.

4 - رزق، هاني؛ 1993 : مقدمة في علم المناعة الجزيئي. منشورات جامعة دمشق، 203 صفحات.

المراجع الأجنبية

5 - ABDUL-GHAFFAR, M. 2003 : **Complement**, COURSE: Medical Microbiology. Lecture # 2. e-mail: **ghaffar@med.sc.edu**.

6 - ABDUL-GHAFFAR, M. 2003 : **Hypersensitivity reactions**, COURSE : Medical Microbiology. Lectures #19-20. e-mail : **ghaffar@med.sc.edu**.

7 - ABDUL-GHAFFAR, M. 2003 : **Immunization**, COURSE: Medical Microbiology. Lecture #16. e-mail: **ghaffar@med.sc.edu**.

8 - ABDUL-GHAFFAR, M. 2003 : **Immunodeficiency**, COURSE: Medical Microbiology. Lectures #22-23. e-mail: **ghaffar@med.sc.edu**.

9 - ABDUL-GHAFFAR, M. 2003 : **Tolerance and Autoimmunity**, COURSE: Medical Microbiology. Lecture #17-18. e-mail: **ghaffar@med.sc.edu**.

10 - ABDUL-GHAFFAR, M. 2003 : **Tumor Immunology**, COURSE: Medical Microbiology. Lecture #21. e-mail: **ghaffar@med.sc.edu**.

11 - ABDUL-GHAFFAR, M. 2003 : **Innate (Non-specific) Immunity**, COURSE: Medical Microbiology. Lecture #1. e-mail: **ghaffar@med.sc.edu**.

12 - AMBROSIUS, H.; RUDOLPH. W. 1978 : **Grundriss der Immunologie**. **VEB Gustav Fischer Verlag**, Jena, P.P.: 442.

13 - BOWERS, W. 2003 : **Cell Interactions in Specific Immune Response**, COURSE: Medical Microbiology. Lecture #13. e-mail: **wbowers@med.sc.edu**.

14 - BOWERS, W. 2003 : **Cells Involved in Immune Responses**, COURSE: Medical Microbiology. Lecture #10. e-mail: **wbowers@med.sc.edu**.

15 - **Bowers**, W. 2003 : **Immunoregulation**, COURSE: Medical Microbiology. Lecture #14. e-mail: **wbowers@med.sc.edu**.

16 - **Bowers**, W. 2003 : **Major Histocompatibility Complex (MHC) and T-Cell Receptors**, COURSE: Medical Microbiology. Lecture #11.
e-mail: **wbowers@med.sc.edu**.

17 - **Bowers**, W. 2003 : **Response to Antigen : Processing and Presentation MHC Restriction and Role of the Thymus**, COURSE: Medical Microbiology. Lecture #12. e-mail: **wbowers@med.sc.edu**.

18 - **Brandis**, H.; **Pulverer**, G. 1988 : **Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie**. **Gustav Fischer Verlag**, Stutgart-New York , P.P.: 1-176.

19 - **Bundesbuch**. G. ; **Schneeweiss** , B. ; **Braeuer**, H. 1988 : **Biotest : Lexikon der Immunologie**. **Akademie-Verlag**, Berlin und Medical Service Muenchen, P.P.: 879.

20 - **Dorn**, A.; **Bernstein**, H. G. ,1983 : **Labor praxis der Immunhistochemie**. **VEB Gustav Fischer Verlag**, Jena, P.P.: 128.

21 - **Frimel**, H. 1980 : **Immunologische Arbeitsmethoden**. **VEB Gustav Fischer Verlag**, Jena, P.P.: 634.

22 - **Frimel**, H. and **Brock**, J. 1986 : **Grundlage der Immunologie**. **Akademie-Verlag**, Berlin, P.P.: 280.

23 - **Hyde**, R. M. 1992 : **Immunology**. **Harwal publishing Company**, Malvern, Pennsylvania, 2nd edition, P.P.: 266.

24 - **Jaeger**, L. 1986 : **Grundlagen der Klinischen Immunologie**. **Akademie-Verlag**, Berlin, P.P.: 274.

25 - **Levinson**, W.; **Jawetz**, E. 1998 : **Medical Microbiology and Immunology**. **Lange Medical Books/McGraw-hill**, New York-London, sixth edition. P.P.: 582.

26 - **Mayer**, M. 2003 : **Antibody Formation**, COURSE: Medical Microbiology, Lecture #10. e-mail: **mayer@med.sc.edu**.

27 - **Mayer**, M. 2003 : **Antigens**, COURSE: Medical Microbiology, Lecture #3, e-mail: **mayer@med.sc.edu**.

28 - **Mayer**, M. 2003 : **Immunoglobulins : Structure & Function I & II**, COURSE: Medical Microbiology, Lecture #4-5 , email: **mayer@med.sc.Edu**.

29 - **Mayer**, M. 2003 : **Immunoglobulins : Ag-Ab Reactions and Selected Tests**, COURSE: Medical Microbiology, Lecture #8. e-mail: **mayer@med.sc.edu**.

30 - **Mayer**, M. 2003 : **Immunoglobulins : Isotypes, Allotypes and Idiotypes**, COURSE: Medical Microbiology, Lecture #6. e-mail: **mayer@med.sc.edu**.

31 - **Schmidt**, J.; **Naumann** G. 1983 : **Mikrobiologische Frueh- und schnelldiagnostik**. **VEB Gustav Fischer Verlag**, Jena, P.P.: 380.

المصطلحات العلمية

Termini

- A -

Acquired immunity ……………………………… المناعة المكتسبة

متلازمة نقص المناعة المكتسب ……………………………………… Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)

Activation ……………………………………… تفعيل – تنشيط

Acute or accelerated rejection ………………… الرفض الحاد أو المتسارع

Adenosine deaminase (ADA) …………… عوز إنزيم نازع أمين الأدينوزين

Adherance …………………………………………… التصاق

Adjuvanis ………………………………………… المساعدات

Affinity ……………………………………………… الألفة

Agglutination ……………………………………… التراص

Agglutinin ……………………………… المتلازنات (أضداد راصة)

Alkylating agents ……………………………… العوامل المؤلكلة

Allergen ……………………………………………… المستأرج

Allergic mediators …………………………… الوسائط الأرجية

Allergy ……………………………………………… الأرجية

Allotypes ………………………………………… نمط أليلي

alternative pathway ……………………………… الطريق البديل

Alternative Pathway ……………………………… المسلك البديل

Aminopterine ……………………………………… الامينوبترين

Anaphylaxis ……………………………………… التآق

Anaphylaxis Hypersensitivity .... فرط الحساسية التأقي

anemia .... فقر دم

Anergy .... تعطيل

angiogenesis .... ترميم الأوعية الدموية

Anthrax .... الجمرة الخبيثة

Antibody .... الضد

الانسمام الخلوي المعتمد على الأضداد ....
Antibody dependent cellular cytotoxcity (ADCC)

Antigen .... المستضد

Antigen presenting cells (APC) .... الخلايا العارضة للمستضدات

Antigenicity .... القدرة المستضدية

Antiglobulin test (AGT) .... اختبارات أضداد الغلوبولين

Antihymocyte serum .... المصل المضاد للتوتة

Antilymphocyte serum (ALS) .... المصل المضاد للخلايا اللمفاوية

Antimetabolisem .... مضادات الاستقلاب

Antitoxin .... الترياق، مضاد تسمم

apoptosis .... موت الخلايا المبرمج

Aromatic Amins .... الأمينات العطرية

Arthus Reaction .... ارتكاس آرتوس أو التهاب الأوعية الناخر

Aspergillus flavus .... الرشاشية الصفراء

Ataxia telagiectasia .... الهزع

Attenuated .... مضّعف

Aura .... الأورة، حس شخصي يسبق نوبة شديدة

Autocrine .... الخلية المفرزة نفسها

Autoimmunity .... المناعة الذاتية

Avidity .... الشراهة

- B -

B – Cells .... اللمفاويات البائية

HBS B .... التهاب الكبد ب

B- cells deficiency .... عوز الخلايا البائية

Basophiles .... الأسسات – الخلايا البيضاء القاعدية

BCG .... لقاح السل

Benign Tumors .... أورام حميدة

Betalysin .... بيتاليزين

Biologic domains .... مناطق حيوية

blocking .... إحصار

Blocking factors .... العوامل الحاصرة (الموقفة)

B-Lymphocytes .... الخلايا اللمفاوية البائية (البائيات)

Bruton's disease .... داء بروتون

Burkitts Lymphoma .... ليمفوم بوركيت (الإبيضاض اللمفاوي)

- C -

C1 inhibitor (C1INH) .... مثبط الـC1

C3 - convertase .... كونفرتاز – C3

C3- proactivator .... C3 سليفة منشط

C5-convertase .... C5 – كونفرتاز

Cancer .... السرطان

Cancer Immunology .... علم المناعة الخاص بالسرطان

Candida albicans .... المبيضات المبيضة

Candidasis .... داء المبيضات

Carcinoemberyonic Antigen (CEA) .... المستضد السرطاني المضغي

Cell mediated cytotoxicity assays .... مقايسة الفعالية السامة للخلايا

Cell-mediated immunity .... المناعة المتواسطة بالخلايا

Cellular degranulation .... اختبارات زوال الحبيبات الخلوية

Cellular Immune Competence Test .... اختبار كفاءة الخلايا المناعية

Cellular suicide .... الانتحار الخلوي

Central involvement .... التورط المركزي

Certain tumors .... الاورام محدودة الانتشار

Chedik- Higashi – Syndrome .... متلازمة شدياق–هيكاشي

Chemokines .... الجاذبات

Chemotactic .... الانجذاب الكيميائي

Chemotaxis .... الجاذبات

Chronic Granulomatous Disease (CGD) .... الداء الحبيبومي المزمن

Chronic rejection .... الرفض المزمن

Classical pathway .... الطريق التقليدي في تنشيط المتممة

Classical pathway .... المسلك أو السبيل التقليدي

CD = Clusters of differentiation .... عناقيد التمايز

Collagenase .... إنزيم الكولاجيناز

.... نقص غاما غلوبولين الدم المتغير الشائع
Common variable immunodeficiency

Competitive RIA .... المقايسة المناعية الشعاعية التنافسية

Complement .... المتممة

Compliment Fixation Test (CFT) .... اختبار تثبيت المتممة
Condom .... الواقي الذكري
Conjugate .... الكاشف
Constant (C) .... ثابت
Contact Hypersensitivity .... فرط الحساسية بالتماس
C-Reactive Protein (CRP) .... البروتين المتفاعل
Cow pox .... جدري الأبقار
Cross linking .... الترابط التصالبي
Cross reaction .... التفاعلات التصالبية
Cytokines .... السيتوكينات
Cytolysis .... الحلّ الخلوي
Cytotoxic Drugs .... كالعقاقير السامة للخلايا
Cytotoxic Hypersensitivity .... فرط الحساسية السام للخلايا
Cytotoxic T Lymphocytes (Tc) .... التائيات السامة

- D -

Decay accelerating Factor (DAF) .... عامل تسريع التخرب
Delayed Hypersensitivity .... فرط الحساسية المتأخر أو الآجل
Dendritic cells .... الخلايا المغصنة
Detection Zone .... منطقة الكشف
Direct Agglutination test .... اختبارالتراص المباشر
Disulphide bonds .... روابط ثنائية الكبريت
Double immunodiffusion .... الانتشار المناعي المضاعف
DTP .... اللقاح الثلاثي

- E -

Eiosinophyles .... الحمضات الخلايا البيضاء الحامضية

Endocrine .... الخلايا البعيدة

Endotoxin .... ذيفان داخلي

Enhancing Antibodies .... الأضداد المعطلة

Enzymee immunoassay (EIA) .... المقايسة المناعية الإنزيمية

.... المقايسة المناعية الإنزيمية (الإليزا)
Enzyme-linked Immuno sorbent Assay (ELISA)

Eosinophils .... الحمضات

Eosinophils .... الخلايا البيضاء الحامضية

Epitopes .... المحدد المستضدي (الابيتوب)

Etyiology .... السببيات (مسببات الأمراض)

- F -

Fab = Fragment Antigen binding .... شدفة منطقة ربط المستضد

FC = Fragment crystalizable .... شدفة قابلة للتبلور

Fibrinogen .... مولد الليفين

Flow cytometers .... عداد الخلايا بالإمرار

(Fluorescence Immunoassay (IFA .... المقايسة المناعية التألقية

Fluorescence-activated-cell sorter .... جهاز تفريق النشاط التألقي الخلوي

follicular Dendritic cells .... الخلايا التغصنية الجريبية

Forssman Antigen .... مستضدات فورسمان

Fragment .... شدفة – قطعة

- G -

Glycoproteins .... البروتينات السكرية

Goodpasture's syndrome .... متلازمة غودباستشر

Graft .... الطعم (العضو المنقول)

Graft versus host reaction (GVHR) .... تفاعل الطعم الموجه ضد الآخذ

Granolocytes .... الخلايا الحبيبية

Granzymes .... الغرانزيمات

- H -

Haemagglutination .... التراص الدموي

Haptens .... النواشب (الهابتينات)

Hemogglutiation tests .... التراص الدموي

Hepatites B immunglobulin .... الغلوبولين المناعي لالتهاب الكبد B

Heavy chains (H) .... السلاسل الثقيلة

Hing region .... المنطقة المفصلية

human immunodeficiency .... عوز المناعة البشري

Human Leukocytes Antigen (HLA) .... مستضدات الكريات البيضاء الإنسانية

Hybrid cells .... الخلايا الهجينة (الهبريد)

Hydrogen peroxide .... الماء الأوكسجيني

Hydrolytic enzyms .... الإنزيمات المحلمهة

Hyperacute rejection .... الرفض فوق الحاد

Hypersensitivity .... فرط التحسس

Hypothalamus .... الوطاء (تحت السرير البصري)

Hypoxanthine .... الهيبوكزانتين

- I -

Idiotypes .... نمط ذاتي

Immune adherence .... اختبارات الإدمصاص المناعي
Immediate Hypersensitivity .... فرط الحساسية المباشر أو العاجل
Immun recepones .... الاستجابة المناعية
Immune surveillance .... الإشراف المناعي
Immune chromatography .... الكروماتوغرافيا المناعية
Immune complexe .... معقد مناعي
Immune enhancement .... التعطيل المناعي
Immune tolerence .... التحمل المناعي
Immune-complex Hypersensitivity .... فرط حساسية المعقدات المناعية
Immunization .... التلقيح أو التطعيم
Immunodeficiency .... عوز المناعة
(Immunodiffusion test (IDT .... اختبار الانتشار المناعي
Immunoelectrophoresis .... الرحلان الكهربائي المناعي
Immunofixation .... التثبيت المناعي
Immunogen .... المستمنع
Immunogenicity .... الاستمناع
Immunoglobulins (Ig) .... الغلوبولينات المناعية
Immunologic specificity .... الخاصية المناعية
Immunologic stimulus .... منبه مناعي
Immunology .... علم المناعة
Immunoregulation .... التنظيم المناعي
Immunsuppression .... التثبيط المناعي
Immunosuppressive factors .... عوامل كابحة للمناعة
Indirect Agglutination test .... اختبارالتراص غير المباشر

Indirect Immunofluorescent tests .... اختبار التألق المناعي غير المباشر

INF = Interferon .... الإنترفيرون

Inflammatory .... الالتهاب

Initiating factor = I –factor .... العامل البادئ

Initiation .... البدء – الشروع بـ

Innate immunity .... المناعة الطبيعية

Interacutaneous .... عن طريق الجلد

Interamuscular(IM) .... عن طريق العضل

Interavenous(IV) .... عن طريق الوريد

Interleukin IL .... الإنترلوكين

Irradiation .... التشعيع

Iso- Antigen .... مستضدات مثلية

Isotype .... نمط مثلي

- K -

Killed Vaccine .... اللقاحات الميتة

مثبط المستقبلات الكابحة للخلايا القاتلة ....
Killer inhibitory receptors (KIRs)

Kupffer cells .... خلايا كوبفر

- L -

Langerhans cells .... خلايا لانغرهانس

Lecitin pathway .... مسلك الليستين

Leuekotrienes .... اللويكوترينات

Leukemia .... ابيضاض الدم (اللوكيميا)

Light chains (L) .... السلاسل الخفيفة

Lipopolysaccharide(LPS) .... السكريات المتعددة الليبيدية

Live Vaccine .... اللقاحات الحية

Luciferase .... اللوسيفراز (مادة حيوية لماعة)

Luminescence Immunoassay .... المقايسة المناعية اللمعانية

Lymopholytic Agents .... العوامل الحالة للخلايا اللمفاوية

Lymphocyte proliferation test .... اختبار تكاثر الخلايا اللمفاوية

Lymphokine .... الليمفوكين

Lymphokine-activatedkiller (LAK) .... قاتلات منطشة باللمفوكينات

Lymphokins .... الليمفوكينات

Lymphocytototoxicity (LT) .... اختبار انسمام الخلايا اللمفاوية

Lysins .... المحلات (أضداد حالة)

Lysozymes .... الليزوزومات

M

Macrophage .... البالعات الكبيرة

Macrophage activating factor (MAF) .... العامل المنشط للبالعات

معقدات التوافق النسيجي الكبير ....
Major Histocompatibility Complex = MHC

Malignant Tumors .... أورام خبيثة

Mannan-binding Lecitin (MBL) .... الليستين رابط المنوز

Manpus .... النكاف

Mast cell .... الخلايا البدينة

measles .... الحصبة

melanoma .... الورم الميلاني (الميلانوم)

Metastasis .... الانتقال (نمو ثانوي لورم خبيث)

Metastatic cells .... الخلايا الورمية المنتقلة

Microglial cells .... خلايا الدبق الصغير

Microphage .... البالعات الصغيرة

Mitotic rate .... سرعة الانقسام

اختبار تفاعل الخلايا اللمفاوية المختلطة ....
Mixed Lymphocyte Reaction (MLR)

Monoclonal Antibodies .... الأضداد وحيدة النسيلة

Monoclonal Antibodies .... الأضداد وحيدة النسيلة

Monocytes .... الخلايا الوحيدة

Monocytes .... وحيدات النوى

Monocytes .... وحيدات النوى

Mutagen .... المُطفرات

Mutation .... طفرة

Mycobacterium bovis .... جرثوم السل البقري

Myeloma Protein .... بروتينات النقيوم

Myloperoxidase .... إنزيم البيروكسيداز

- N -

Natural Antibodies .... الأضداد الطبيعية

NK-cells= Natural Killer .... القاتلات الطبيعية

Nephlometric immunoassay .... المقايسة المناعية بمقياس الكدر

Neuroblastoma .... الورم الجذعي العصبي

Neutralization .... التحييد

Neutrophyle .... العدلات– الخلايا البيضاء المعتدلة

Normal Flora .... النبيت الجرثومي الطبيعي

Novel bifunctional antibody techniques تقنية الأضداد ثنائية الوظيفة الجديدة

- O -

Oncofetal Antigens .... المستضدات الجنينية

Opsinens .... الطاهيات أو الأوبسينات

Opsonization .... الطهاية

Oral Polio –Vaccine OVP .... شلل الأطفال

Organic Toxins .... الذيفانات العضوية

- P -

paracrine .... الخلايا الجارات

Pathology .... الإمراضية

PEG .... بولي ايتلين غليكول

Pentamer .... خماسي، مؤلف من خمس وحدات

performin .... البرفورمين

Pertussis .... السعال الديكي

Pertussis bordetella .... البورتيديلية الشاهوقية

Phagocytosis .... البلعمة (الالتهام)

Phagocytosis-Opsonization .... اختبارات البلعمة – الطهاية

Phagosytosis .... البلعمة أو الالتهام

Plagu .... الطاعون

Plasma cells .... الخلايا المصورية أو البلازمية

Polyclonal Antibodies .... الأضداد متعددة النسائل

Polymorphic .... متعدد الأشكال

Polymorphonuclear cell PNL .... الخلايا البيضاء المعتدلة مفصصة النواة

Polysacharides .... عديد السكاكر

Polyvalent vaccines .... لقاح متعدد

Postzone .... المنطقة البعدية (البوست زون)

Precipitation .... اختبار الترسيب

Precipitation .... الترسيب

Precipitin .... المترسبات (أضداد مرسبة)

Primary response .... الاستجابة المناعية الأولية

Properdin .... البروبردين

Prostaglandins .... البروستاغلانيدات

Prostatic specific antigen (PSA) .... مستضد سرطان البروستات النوعي

Provirus .... سليفة الفيروس

Prozone .... المنطقة البدئية (البروزون)

Purine nucleoside phosphorylase (PNP) .... إنزيم بورين نوكليوزيد فوسفوريلاز

Pyruvate kinase .... البيروفات كيناز

- R -

Rabies immunglobulin .... الغلوبولين المناعي المضاد لداء الكَلَبْ

Radioimmunoassay (RIA) .... المقايسة المناعية الشعاعية

Receptor .... مستقبل

Receptor of sheep RBCs SRBC .... مستقبلات الخلايا الحمراء للخروف

Reciprocal .... التبادل

Regulatory Proteins .... بروتينات تنظيمية

Retroviruses .... الفيروسات التقهقرية

Reverse transcriptase .... إنزيم الاستنساخ العكسي

Rosette .... زهيرة

Rubella .... الحصبة الألمانية

- S -

المقايسة المناعية الشعاعية غير التنافسية ....
Sandwich non- competitive (RIA)

الاستجابة المناعية الثانوية .... Secondary response

مستضدات ذاتية .... Self-antigen

الحساسية .... Sensitivity

التحسس .... Sensitization

السيرين .... Serine

داء المصل .... Serum Sickness

عيار المصل .... Serum titration

داء عوز المناعة المشترك الشديد ....
Severe Combined immunodeficiency Syndrome (SCID)

الانتشار المناعي الكهربائي أحادي الاتجاه ....
Simple dimension electroimmunodiffusiob

الانتشار المناعي المفرد .... Single immundiffusion

الجدري .... smaal pox

المناعة النوعية .... specific immunity

عامل تحفيز تشكل السلالات .... stimulating Colony Factors (CSFs)

تحت الجلد .... Subcutaneous

الركيزة .... Substrate

اللوذعية (حاذق) .... Subtle

المستضدات الفائقة .... Superantigens

الغلوبولينات المناعية السطحية .... Surface immunglobulin

- T -

اللمفاويات التائية .... T-Cells

المستقبلة المستضدية للخلايا T .... T-Cell antigen receptor

Template .... قالب

Teratoma .... الورم العجيب

Tetanus .... الكزاز

Tetanus immunglobulin .... الغلوبولين المناعي المضاد للكزاز

Th 1 .... خلايا تائية التهابية

Th 2 .... خلايا تائية مساعدة

T-helper .... الخلايا اللمفاوية المساعدة

Thymidine .... التيميدين

Thymus .... الغدة الصعترية

T-killer .... الخلايا اللمفاوية القاتلة

T-Lymphocytes .... الخلايا اللمفاوية التائية (التائيات)

TNF = Tumour Necrosis Factor .... العامل النخري للأورام

Toleranse .... التحمل

Tolergen .... المُتَحملْ

Toxic factors .... العوامل السامة

Toxoplasma gondi .... المقوسات القوندية

Toxoplasmosis .... مرض التوكسوبلاسما

Tranclocation .... انزياح موقع المادة الوراثي

Trancposition .... تغير موقع المادة الوراثي

Transforming Growth Factor (TGFβ) .... عامل النمو والتحول

Transplantation .... نقل الأعضاء

Transplantation .... نقل الأعضاء

Treponema pallidium .... اللولبيات الشاحبة

Triple therapy convergent .... المعالجة الثلاثية المتقاربة

T-supresor .... الخلايا اللمفاوية المثبطة

Tuberculine .... اختبار السلين

Tuberculosis .... السل البشري

Tumor .... الورم

Tumor Associated Antigens (TA) .... المستضدات المرتبطة بالأورام

Tumor hetrogeneity .... التغاير السرطاني

Tumor –infiltrating Lymphocytes (TIL) .... ارتشاح الورم باللمفاويات

Tumor Promotion .... حض نشوء الورم

Tumor specific Antigens (TSAs) .... مستضدات السرطان النوعية

مستضدات السرطان النوعية الرافضة للنقل ....
Tumor-specific trancplantation Antigens (TSTAs)

- U -

Urticaria .... الشرى

- V -

Vaccination .... التطعيم

Vaccine .... لقاح

Variable (V) .... متغير

Virus- induced TSAs .... المستضدات المحدثة بالفيروسات

- W -

Wheal and flare reaction .... تفاعل الانتباج والوهيج الحاد

Wiskott – Adldrich Syndrome .... متلازمة ويسكوت ألدريتش

- X -

Xeroderm Pigmentosum .... جفاف الجلد الصباغي

- Z -

Zone of antibody excess .... منطقة فيض الضد

Zone of equivalence .... منطقة التكافؤ

لجنة التدقيق العلمي

الدكتور

محمد علي نقـوان

أستاذ مساعد

قسم علم الحياة الحيوانية

كلية العلوم

الدكتور

نـهاد يوسـف

أستاذ مساعد

قسم علم الحياة الحيوانية

كلية العلوم

الدكتور

مروان خطـاب

أستاذ مساعد

قسم علم الحياة الحيوانية

كلية العلوم

المدقق اللغوي

الدكتور

ظـافر يوسـف

أستاذ مساعد

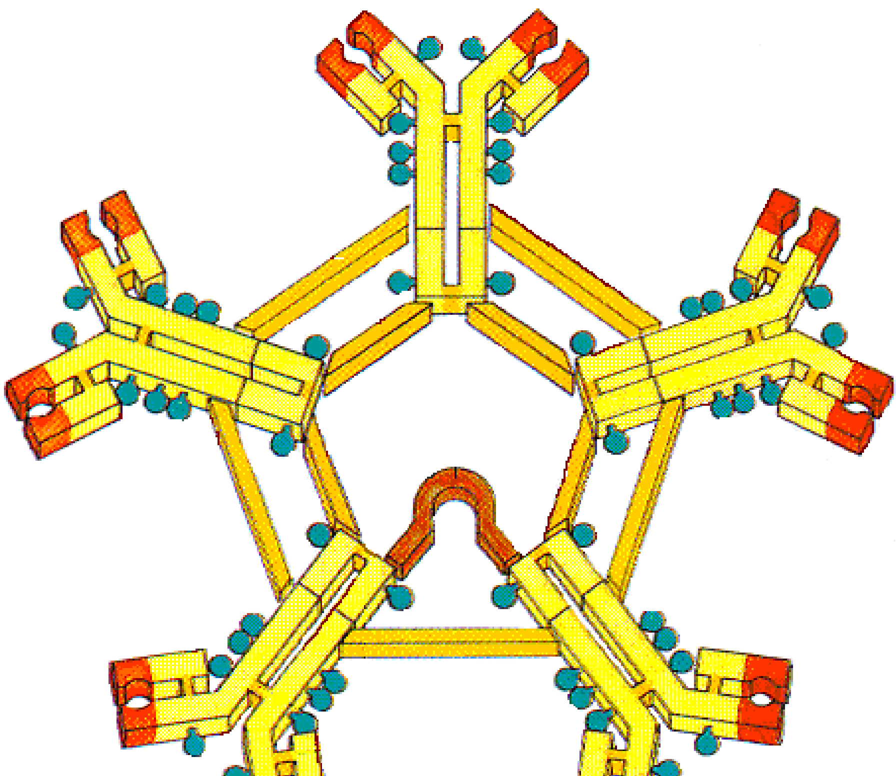
قسم اللغة العربية

كلية الآداب والعلوم الإنسانية

Aleppo University Publications

Faculty of Science

Basic of Immunology



Dr. Gh. Abdul-Rahman

Associated Prof.

Department of Zoology

University of Aleppo

Dr. S. Blajj

Lecturer

Department of Zoology

University of Aleppo

Academic Year

2005 - 2006